

Sergio Gonzalez Bejarano

Estudio de marcadores de riesgo cardiovascular según tabaquismo en una cohorte durante 6 años

Departamento
Fisiatría y Enfermería

Director/es
Bartolomé Ferrero, Cruz
Gascón Catalán, Ana M^a

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE MARCADORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR SEGÚN TABAQUISMO EN
UNA COHORTE DURANTE 6 AÑOS

Autor

Sergio Gonzalez Bejarano

Director/es

Bartolomé Ferrero, Cruz
Gascón Catalán, Ana M^a

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Fisiatría y Enfermería

2019



Universidad
Zaragoza

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE MARCADORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR SEGÚN TABAQUISMO
EN UNA COHORTE DURANTE 6 AÑOS**

SERGIO GONZÁLEZ BEJARANO

Zaragoza, 2019

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



Universidad
Zaragoza

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud y el Deporte

**ESTUDIO DE MARCADORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR SEGÚN TABAQUISMO
EN UNA COHORTE DURANTE 6 AÑOS**

SERGIO GONZÁLEZ BEJARANO

Zaragoza, 2019

Directoras:

Dra. D^a Cruz Bartolomé Moreno

Dra. D^a Ana Gascón Catalán

Dra. D^ª. Cruz Bartolomé Moreno, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

Hago constar:

Que Sergio González Bejarano ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Estudio de marcadores de riesgo cardiovascular según tabaquismo en una cohorte durante 6 años”, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodologías adecuadas para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

En Zaragoza a 6 de septiembre de 2019.

Fdo. Dra. D^ª. Cruz Bartolomé Moreno.

Dra. D^a. Ana Gascón Catalán, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Zaragoza,

Hago constar:

Que Sergio González Bejarano ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación titulado “Estudio de marcadores de riesgo cardiovascular según tabaquismo en una cohorte durante 6 años”, para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Dicho trabajo reúne a mi juicio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodologías adecuadas para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para el caso.

En Zaragoza a 6 de septiembre de 2019.

Fdo. Dra. D^a. Ana Gascón Catalán.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Cruz Bartolomé Moreno, por su dedicación, interés y disposición en todo momento. Por compartir conmigo sus conocimientos sobre tabaquismo e investigación. Por ser tan positiva siempre y darme ánimos desde el principio y sobretodo en la recta final. Por el esfuerzo personal que ha realizado y la paciencia que ha tenido con mis dudas y preguntas.

A la Dra. Ana Gascón Catalán, por su entrega y asesoramiento durante todo el proceso. Por su apoyo y ayuda en toda la gestión académica del Doctorado. Por trasmitirme sus conocimientos de metodología y bioquímica.

A todo el equipo de AWHS, en especial al Dr. Antonio Casanovas Leguas y la Dra. Montse León Latre, por darme la oportunidad de formar parte de su proyecto.

A Elisabeth Penón, por hacerme sentirme como en casa y darme todas las facilidades durante la recogida de datos en la General Motors.

A Celia, por acompañarme en la etapa final, por su apoyo y ayuda para poder finalizar la Tesis.

A mi familia por su comprensión y cariño, por haberme acompañado en este largo camino estando aun estando tan lejos.

Y a mis amigos, por sus ánimos y muestras de afecto en todo momento.

*“A mis padres, hermanos y a Celia por ser
un pilar fundamental en mi vida”*

0. ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	5
1. HISTORIA DEL TABACO: DE SU USO COMO TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS A SER CONSIDERADO LA CAUSA	7
1.1. ORIGEN	7
1.2. DE AMÉRICA A EUROPA.....	7
1.3. LA HIERBA PANACEA.....	9
1.4. LOS DETRACTORES.....	11
1.5. PRODUCCIÓN EN MASA.....	12
1.6. ÚLTIMOS CIENTO AÑOS DEL TABACO	13
1.7. PRIMEROS ESTUDIOS SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS	14
2. TABAQUISMO	15
2.1. DEFINICIÓN DE TABAQUISMO	15
3. COMPOSICIÓN DEL TABACO Y EFECTOS DE CADA COMPONENTE.....	16
3.1. BOTÁNICA	16
3.2. COMPOSICIÓN	17
3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS COMPONENTES DEL HUMO DEL TABACO	20
4. EFECTOS POR APARATO Y CARCINOGENESIS.....	21
4.1. CARDIOVASCULARES.....	21
4.2. RESPIRATORIO	23
4.3. DIGESTIVO	24
4.4. NEUROENDOCRINO	24
4.5. DERMATOLÓGICO.....	25
4.6. CARCINOGENESIS.....	25
5. BENEFICIOS DEL CESE DEL HÁBITO TABÁQUICO	26
6. EPIDEMIOLOGÍA	27
7. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR.....	30
8. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	32
8.1. SOCIODEMOGRÁFICAS.....	35
8.1.1. Edad.....	35
8.1.2. Sexo	35
8.2. CATEGORÍA LABORAL	36
8.3. HÁBITOS TÓXICOS.....	36
8.3.1. Tabaquismo	36

8.3.2.	Alcohol.....	37
8.4.	<i>ANTROPOMÉTRICAS</i>	38
8.5.	<i>CONSTANTES VITALES</i>	38
8.6.	<i>ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	38
8.6.1.	Hipertensión arterial	38
8.6.2.	Diabetes Mellitus.....	39
8.6.3.	Dislipemia	39
8.6.4.	Dieta	40
8.6.5.	Sedentarismo.....	41
8.7.	<i>EVENTO CARDIOVASCULAR</i>	41
8.8.	<i>MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	41
8.8.1.	Moléculas de adhesión:.....	42
8.8.2.	Citocinas	43
8.8.3.	Reactantes de fase aguda:.....	45
8.8.4.	Recuento leucocitario:.....	46
8.8.5.	Otros marcadores inflamatorios:	46
8.9.	<i>MARCADORES FUNCIONALES</i>	48
8.9.1.	Respuesta inflamatoria pulmonar de la EPOC.....	48
8.9.2.	EPOC e inflamación sistémica.....	52
8.9.3.	Prueba funcional. Espirometría	52
8.9.4.	Interpretación de la espirometría	56
8.10.	<i>MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN</i>	61
8.10.1.	Fisiopatología de la aterosclerosis.	61
8.10.2.	Clasificación de las lesiones ateroscleróticas.	62
8.10.3.	Pruebas de imagen.....	66
III.	JUSTIFICACIÓN	69
IV.	HIPÓTESIS	73
V.	OBJETIVOS	77
1.	OBJETIVOS.....	79
VI.	METODOLOGÍA	81
1.	DISEÑO	83
2.	ÁMBITO Y POBLACIÓN.....	83
3.	MUESTRA. TAMAÑO MUESTRAL	83
4.	ANTECEDENTES	84
4.1.	<i>RECONOCIMIENTO MÉDICO ANUAL DE GENERAL MOTORS ESPAÑA</i>	84
4.1.1.	Examen Básico, sin riesgo específico:.....	84
4.1.2.	Examen complementario específico:	85

4.2.	<i>INCLUSIÓN DEL ESTUDIO AWHS</i>	90
5.	<i>OBTENCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO DURANTE EL EXAMEN DE SALUD</i>	91
5.1.	<i>CITACIÓN DE LOS TRABAJADORES PARA EL EXAMEN DE SALUD</i>	91
5.2.	<i>EXTRACCIÓN ANALÍTICA SANGUÍNEA. MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	91
5.2.1.	Muestra sanguínea	91
5.2.2.	Método de obtención	92
5.3.	<i>REALIZACIÓN DEL EXAMEN DE SALUD</i>	94
5.3.1.	Recepción del paciente	94
5.3.2.	Pruebas antropométricas	95
5.3.3.	Constantes vitales	95
5.3.4.	Recogida de información sobre el hábito tabáquico	96
5.3.5.	Valoración global y anamnesis	97
6.	<i>MARCADORES FUNCIONALES: ESPIROMETRÍA</i>	100
7.	<i>PRUEBA DE IMAGEN. CALCIO CORONARIO</i>	102
8.	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	103
8.1.	<i>CONSENTIMIENTO</i>	103
8.2.	<i>CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS</i>	104
9.	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	104
VII.	RESULTADOS	109
1.	<i>EVOLUCIÓN DE LACORTE EN EL TIEMPO</i>	111
1.1	<i>SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	111
1.2.	<i>CATEGORÍA LABORAL</i>	111
1.3.	<i>HÁBITOS TÓXICOS</i>	111
1.4.	<i>ANTROPOMÉTRICAS</i>	112
1.5.	<i>CONSTANTES VITALES</i>	112
1.6.	<i>ENFERMEDAD DE RIESGO</i>	113
1.7.	<i>EVENTO CV</i>	113
1.8.	<i>MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	113
1.9.	<i>MARCADORES FUNCIONALES</i>	115
2.	<i>ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO (FUMADOR, NO FUMADOR Y EXFUMADOR)</i>	115
2.1.	<i>SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	115
2.2.	<i>CATEGORÍA LABORAL</i>	115
2.3.	<i>HÁBITOS TOXICOS</i>	116
2.4.	<i>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</i>	119
2.5.	<i>CONSTANTES VITALES</i>	119

2.6.	<i>ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	120
2.7.	<i>EVENTO CARDIOVASCULAR</i>	120
2.8.	<i>MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	124
2.8.1.	Perfil básico	124
2.8.2.	Perfil lipídico	124
2.8.3.	Perfil hepático	125
2.8.4.	Serie roja.....	125
2.8.5.	Serie plaquetaria y blanca	125
2.9.	<i>MARCADORES FUNCIONALES</i>	132
3.	ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SEGÚN EL CONSUMO DE TABACO	
	(Nº CIGARRILLOS/DÍA)	135
3.2.	<i>SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	135
3.3.	<i>HÁBITOS TÓXICOS</i>	136
3.4.	<i>ANTROPOMÉTRICAS</i>	136
3.5.	<i>CONSTANTES VITALES</i>	136
3.6.	<i>MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	136
3.7.	<i>MARCADORES FUNCIONALES</i>	138
4.	ESTUDIO DE LA SUBCOHORTE CON IMAGEN EN FUNCIÓN DEL HÁBITO	
	TABÁQUICO (FUMADOR, NO FUMADOR Y EXFUMADOR)	146
4.2.	<i>SOCIODEMOGRÁFICAS</i>	146
4.3.	<i>CATEGORÍA LABORAL</i>	146
4.4.	<i>HÁBITOS TÓXICOS</i>	146
4.5.	<i>VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS</i>	147
4.6.	<i>CONSTANTES VITALES</i>	147
4.7.	<i>ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	147
4.8.	<i>EVENTO CARDIOVASCULAR</i>	147
4.9.	<i>MARCADORES BIOLÓGICOS</i>	149
4.9.1.	Perfil básico	149
4.9.2.	Perfil lipídico	149
4.9.3.	Perfil hepático	149
4.9.4.	Serie roja.....	149
4.9.5.	Serie plaquetaria y blanca	149
4.10.	<i>MARCADORES FUNCIONALES</i>	150
4.11.	<i>MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN</i>	152

5.	ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (SEGÚN CALCIO CORONARIO) CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO	155
5.2.	CATEGORÍA LABORAL	155
5.3.	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	155
5.4.	ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR	155
5.5.	MARCADORES BIOLÓGICOS.....	157
5.6.	MARCADORES FUNCIONALES	159
6.	MODELOS PREDICTORES DEL HÁBITO TABÁQUICO	160
6.1.	ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE FUMADORES CON RESPECTO A NO FUMADORES	160
6.2.	ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE FUMADORES CON RESPECTO A EXFUMADORES	164
6.3.	MODELO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR (SEGÚN EL CALCIO CORONARIO) EN SUBCOHORTE CON IMAGEN	169
VIII.	DISCUSIÓN	173
1.	EVOLUCIÓN DE LA COHORTE EN EL TIEMPO.....	175
1.1.	SOCIODEMOGRÁFICAS.....	177
1.2.	CATEGORÍA LABORAL	179
1.3.	HÁBITOS TÓXICOS.....	181
1.4.	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	182
1.5.	CONSTANTES VITALES.....	185
1.6.	ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR	189
1.7.	EVENTO CARDIOVASCULAR	192
1.8.	MARCADORES BIOLÓGICOS.....	192
1.8.1.	Perfil básico	192
1.8.2.	Perfil lipídico	199
1.8.3.	Perfil hepático	203
1.8.4.	Serie roja.....	204
1.8.5.	Serie plaquetaria y blanca	207
1.9.	MARCADORES FUNCIONALES	208
1.10.	MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN.....	215
2.	MODELOS PREDICTORES	222
IX.	CONCLUSIONES	229
X.	BIBLIOGRAFÍA	233

XI. ANEXOS 283

Índice de abreviaturas

ACD	Arteria coronaria derecha.
ACV	Accidente cerebrovascular.
ADA	Arteria descendente anterior.
ADE	Amplitud de distribución de eritrocitos.
ALT	Alanina aminotransferasa.
APO-A1	Apolipoproteína A1.
APO-B100	Apolipoproteína B100.
AST	Aspartato aminotransferasa.
ATC	Angiografía coronaria por TC
CV	Cardiovascular.
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cardiovascular.
EE. UU.	Estados Unidos.
EESE	Encuesta Europea de Salud en España.
ENSE	Encuesta Nacional de Salud en España.
FEV ₁	Volumen máximo espirado en el primer segundo.
FVC	Capacidad vital forzada.
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa.
HbA1c	Hemoglobina glicosilada.
HCM	Hemoglobina corpuscular media.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.
HTA	Hipertensión arterial.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IMC	Índice de Masa Corporal.
IQR	Recorrido Intercuartílico.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
lpm	Latidos por minuto.
MA	Moléculas de adhesión.
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C reactiva.
PEF	Flujo espiratorio máximo.
Perímetro A	Perímetro abdominal.
RCV	Riesgo cardiovascular.
SC	Score Cálculo.
TA	Tensión arterial.
TAD	Tensión arterial diastólica.
TAS	Tensión arterial sistólica.
UA	Unidades Agatston.
VCM	Volumen corpuscular medio.
VLDL	Lipoproteínas de baja densidad.
VPM	Volumen Plaquetario Medio.

I. RESUMEN

El tabaquismo representa la principal causa de mortalidad evitable en el mundo, considerándose uno de los principales factores de riesgo para la morbimortalidad cardiovascular. El presente estudio tiene como objetivo estudiar diferentes factores de riesgo cardiovascular (RCV) y su relación con el hábito tabáquico en una cohorte durante 6 años.

Se trata de un estudio de cohortes, realizado entre los años 2009 y 2014, en hombres adultos trabajadores de una industria automovilística de Zaragoza.

Se precisaban 799 sujetos para hacer inferencia y el número de sujetos incluidos en el estudio fue de una media de 871, de los cuales aproximadamente un 35 % son fumadores, un 40 % son exfumadores y un 25 % son no fumadores. La prevalencia de fumadores y el número de cigarrillos consumidos disminuyó durante los 6 años de estudio. Los fumadores eran más jóvenes y los exfumadores tenían mayor edad. El tabaquismo se ha relacionado con índices antropométricos inferiores (peso, IMC y perímetro abdominal) y elevación significativa de la frecuencia cardíaca. Los exfumadores presentaban mayor prevalencia de hipertensión arterial y dislipemia. Los sujetos fumadores presentan niveles sanguíneos de bilirrubina, creatinina, glucosa, insulina, urea, ácido úrico inferiores, y superiores de PCR, hierro, serie roja y serie blanca, con respecto a no fumadores y exfumadores. Por otro lado, fumadores y exfumadores presentan un perfil lipídico de RCV con respecto a los no fumadores. El tabaquismo se ha relacionado con una disminución de la función pulmonar y un aumento de la presencia de calcio coronario. Los factores que mejor predicen la variabilidad entre un fumador y un no fumador o exfumador, son el perímetro abdominal, la creatinina, el hematocrito, los leucocitos y el FEV₁ o el PEF, además otros parámetros a tener en cuenta son: la edad, la hipertensión arterial, la diabetes, la glucosa, el HDL, el volumen o la hemoglobina corpuscular media. El RCV, según el calcio coronario, puede ser explicado por el hábito tabáquico, la edad, el IMC, la HTA, la dislipemia, el hematocrito y el FEV₁.

El tabaco modifica marcadores antropométricos, constantes vitales, enfermedades de RCV marcadores biológicos, funcionales y calcio coronario, que se relacionan con la morbimortalidad cardiovascular en hombres adultos.

Palabras claves: *tabaquismo, biomarcadores, espirometría, angiografía por tomografía computerizada, enfermedad cardiovascular.*

II. INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DEL TABACO: DE SU USO COMO TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS A SER CONSIDERADO LA CAUSA

1.1. ORIGEN

El tabaco es cultivado en América, desde el año 6000 a. C. pero su consumo, ya sea fumado o en forma de enema, se remonta al siglo I a. C. cuando le atribuían propiedades mágicas y terapéuticas (1,2).

Los mayas usaban, hace mil quinientos años, las hojas de tabaco para fumarlas. Los jarros y vasijas grabados muestran como los sacerdotes de este pueblo centroamericano fumaban en actitud de adoración al sol, convirtiendo el fumar en un acto religioso. El tabaco para esta población precolombina no sólo tuvo fines rituales sino también curativos, ya que al atribuir la enfermedad a un “mal espíritu que se apoderaba o habitaba al enfermo” este sólo podía ser expulsado de él mediante el humo (3).

Más tarde, a finales del siglo XII, al invadir los aztecas el territorio maya, adquirieron también la costumbre del tabaco, pero éstos le dieron un carácter más social que religioso y se centraron en la magnificencia y el refinamiento de los utensilios de fumar (3).

1.2. DE AMÉRICA A EUROPA

En Europa, y más en concreto en la península ibérica, la aparición del tabaco coincide con el descubrimiento de América en 1492.

Una vez que la expedición de Cristóbal Colón pisó las costas de Guanahaní (2 noviembre de 1492), el almirante envió tierra adentro a 4 hombres: un capitán llamado Don Rodrigo de Xeréz y Luis de Torres, un judío converso y, además, junto a ellos, envió a dos indios (4). Les pidió que observaran las costumbres de los indígenas de la zona, según relata Fray Bartolomé de las Casas, en su obra “Historia de las Indias” (5). Dicha expedición, fue enviada “12 leguas más al norte”, donde encontraron una tribu de nativos, que, tras observarlos, vieron como éstos se entregaban a gustar el humo de una planta, que fumaban formando rollos de sus hojas que encendían por un extremo para absorber por el otro el producto de su combustión. Así lo recoge en el capítulo XLVI de su libro Bartolomé de las Casas (5):

“hallaron estos dos cristianos por el camino mucha gente que atravesaban a sus pueblos mujeres y hombres, siempre los hombres con un tizón en las manos y ciertas hierbas para tomar sus sahumerios, que son unas hierbas secas metidas en una cierta hoja, seca también, a manera de mosquete hecho de papel... y encendido por la una parte dél, por la otra chupan o sorben o reciben con el resuello para adentro aquel humo; con el cual se adormecen las carnes y cuasi emborracha, y así diz que no siente el cansancio. Estos mosquetes, o como les nombraremos, llaman ellos tabacos. Españoles cognoscí yo en esta isla Española, que los acostumbraron a tomar, que siendo reprendidos por ello, diciéndoseles que aquello era vicio, respondían que no era en su mano dejarlos de tomar; no sé qué sabor o provecho hallaban en ellos.”



Figura 1. Pintura de José Garnelo y Alda. Cuadro que representa la llegada de Cristóbal Colón a la isla Guanahani y cómo los habitantes indígenas lo reciben con ofrendas entre las que se encuentran hojas secas de tabaco.

Al regresar a España el Capitán Rodrigo de Xeréz, trajo hojas y algunas semillas de tabaco, que sembró en su pueblo natal, Ayamonte (Huelva), obteniendo cosechas con las que produciría puros (6). Xeréz fumaba y alardeaba de ello entre sus vecinos. Pero más tarde, y debido a los prejuicios de la época, fue encarcelado por la santa inquisición acusado de hechicería, ya que al verle fumar y echar humo por la boca y la nariz pensaron que estaba poseído por el demonio. En un texto del Tribunal se podía leer: “Solo Satanás puede conferir al hombre la facultad de expulsar humo por la boca” (7).

Poco a poco su popularidad fue aumentando debido al conocido caso de Xeréz, la curiosidad de la gente y el interés por lucrarse de mercaderes y navegantes, de modo

que no sólo se usaba aspirado por la boca sino también en forma “medicinal” como “rape” (6).

El tabaco llegaba a España enviado por Colón junto con otras muestras oficiales de productos procedentes del nuevo mundo, y se le conocía con el nombre de “buglosa” o yerba hechicera para todos los males (6). Las semillas de tabaco fueron enviadas a España en 1518, al Rey Carlos V, por Fray Román Pane, un acompañante de color en su segundo viaje (1493) (8,9). Aunque fue Francisco Hernández de Toledo el que, en 1577, las introdujo en España para su cultivo masivo, junto con una memoria con los usos, formas de cultivo, modo de secamiento y consumo (6,10).

Tras este hecho el tabaco se consagró en España como un producto de consumo libre que manipularían industrias especiales (6).

Cuando el tabaco llegó a Portugal desde España el embajador francés en Lisboa, Jean Nicot, envió en 1560 una muestra de tabaco a su reina, Catalina de Medici, quien se interesó enormemente por sus características, e hizo una gran propaganda. De este modo el empleo del tabaco se puso de moda en dicho país. Además, con el ejemplo que daba la propia reina, el tabaco se extendió por cortes como Alemania, Holanda, Italia. Hasta el famoso Prior Francisco de Lorena usaba el tabaco para “curar sus males”. Por todo ello, dieron al vegetal los nombres de “Nicotiana” en Honor a Nicot, “hierba de la reina” o “hierba del Prior”. Continuó de este modo su extensión hacia el Oriente teniendo generalmente buena aceptación (1,9).

El nombre botánico propuesto por el naturalista sueco Linneo es “*Nicotiana tabacum*” y el de su alcaloide “*nicotina*” y provienen ambas del apellido Nicot (9,11).

El tabaco no sólo llegaba a Europa por España o Portugal, sino también llegaba por Inglaterra, de la mano de Sir Drake, que trajo por primera vez el tabaco desde Norteamérica (1585) concretamente desde Virginia y Kentucky (6). Pero fue otro inglés, Sir Walter Raleigh, el que más tarde popularizó el tabaco en dicho país además de importar grandes cantidades de tabaco desde la colonia inglesa en el “nuevo mundo”.

1.3. LA HIERBA PANACEA

La primera referencia escrita a la planta del tabaco es en el libro *Historia General y Natural de las Indias, Islas y Tierra firme del Mar Océano* (primera parte, libro V, cap. I

página 130) de Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdés en 1535. Este libro fue transcrito y publicado en el 1851 por la Real Academia de la Historia. La referencia decía lo siguiente (12):

“...Usaban los indios desta isla, entre otros de sus vicios uno muy malo, que es tomar unas ahumadas, que ellos llaman tabaco, para salir de sentido. Y esto hacían con el humo de cierta yerba que, a lo que yo he podido entender, es de calidad del beleño, pero no de aquella hechura o forma, según su vista, porque esta hierba es un tallo o pimpollo como cuatro o cinco palmos menos de alto y con unas hojas anchas y gruesas, y blandas y vellosas y el verdor tira algo a la color de las hojas de la lengua de buey ó buglosa (que llaman los herbolarios é médicos)”.

Un gran defensor del tabaco fue el médico sevillano Nicolás Monardes, que analizaba el mecanismo de acción desde una perspectiva hipocrática, llegando a recoger 65 usos medicinales diferentes del tabaco (1). En su obra *La Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565-1574)* (13), hace una descripción botánica de la planta del tabaco y decía *“Su complexión es caliente y seca, en segundo grado. Tiene virtud de calentar, resolver con alguna stipticidad y confortación [...]. Tiene esta yerba tabaco particular virtud de sanar dolores de cabeza en especial proviniendo de causa fría; y assí cura la Axaqueca quando de humor frío proviene, o viene de causa ventosa (...). Quando por Reumas, por ayre, o por causa fría, envaran las cervices, puestas las hojas calientes en el dolor o envaramiento dellas, lo quita y resuelve y quedan libres del mal”* (14). Para Monardes el tabaco estaba indicado para dolores de cabeza, estomago, muelas, golpes, heridas recientes, llagas viejas o tiñas, entre otras.

Francisco Hernández de Toledo, estuvo 7 años investigando los recursos medicinales del “nuevo mundo”. Su obra final fue resumida y publicada en 1615, *Quatro libros de naturaleza y virtudes de los árboles, plantas y animales de la Nueva España...* (15), en esta obra recoge remedios curativos del tabaco como la mitigación del dolor, tratar el asma, provocar el sueño, eliminar el mal aliento, entre otros. Juan de Castro, un boticario cordobés, lo recomendó para el tratamiento de heridas (16).

El Papa Gregorio XIII (1502-1585) fue un gran admirador del tabaco. Cuando los médicos no daban esperanza por salvarlo de una enfermedad que padecía, el Papa hizo llamar, de forma urgente, al padre Carmona, un clérigo que estaba realizando grandes

curaciones con el tabaco en tierras americanas. Cuando éste llegó a Roma, el Papa estaba muy grave, pero Carmona consiguió devolver la salud gracias a la aplicación terapéutica de la planta del tabaco, este suceso hizo al tabaco adquirir gran fama (6). Curó también a la Reina Catalina de Medecis sus jaquecas aspirando el tabaco por la nariz (3).

A mediados del siglo XVIII, hubo inventos como la máquina fumigatoria, que era un método para tratar la asfixia por ahogamiento. Se trataba de un cilindro en la que en un extremo se introducía un fuelle con una pipa y tabaco picado que se encendía, en el otro extremo se coloca un tubo que se introducía en el ano del ahogado. Al bombear el humo caliente, los intestinos se dilataban y provocaban la estimulación, por vía refleja, de la ventilación y la respiración espontánea (17).

La administración rectal del tabaco, fue utilizado hasta bien entrado el siglo XIX, con otra finalidad terapéutica, se usaba como anestésico o relajante muscular en intervenciones quirúrgicas (18).

Por todas estas populares “propiedades terapéuticas” es por las que, a los nombres por los que ya se conocía a esta hierba, se le añade el de “hierba panacea” (1,6).

Esta rápida propagación del tabaco no pasó desapercibida y no agradó a todo el mundo, cuestionándose muchos si su consumo era algo bueno o no. De este modo algunas autoridades comenzaron a perseguir su consumo, ya que lo veían como un acto de brujería, idea que se agravaba cuando observaban que, a mayor persecución, había mayor consumo de tabaco (6).

1.4. LOS DETRACTORES

Uno de los primeros en renegar del tabaco fue el Rey Jaime I de Inglaterra, que en referencia al tabaco dijo: *“Es una costumbre molesta para los ojos, repugnante al olfato, dañina para el cerebro, nociva para el pulmón y cuyo humo negro y apestoso tanto recuerda a los pavorosos efluvios que brotan de la sima sin fondo del averno Estigiano”* (11), llegando a prohibir en 1604 su consumo en toda Inglaterra.

A principios del siglo XVII en países como Rusia, China, Japón y Suiza se perseguía su consumo aplicando duras penas a los fumadores, incluso llegando a condenarlos a

muerte. El Sultán Amurat IV, en su imperio otomano, hacia cortar la nariz, pies y labios a los fumadores (6,19).

El político francés Richelieu fue más hábil y consiguió ser más sutil, en 1621 aplicó fuertes impuestos tabacaleros (6,19). Con esto consiguió que su consumo abusivo disminuyera, ya que suponía un ataque directo al bolsillo del consumidor. Pronto las demás naciones comenzaron a seguir el mismo sistema, como en España, donde este impuesto comenzó a cobrarse unos años más tarde.

El consumo de tabaco se hizo muy popular entre los eclesiásticos de las diócesis Sevillanas, donde no interrumpían su consumo ni durante la misa (20). En 1642, el papa Urbano VIII, condenó el consumo del tabaco, y amenazó con la excomunión si sus clérigos consumían el tabaco en cualquiera de sus formas (6,11). Más tarde su sucesor Inocencio X, realiza la misma prohibición en el Vaticano, por el miedo a posibles daños a esculturas y pinturas (20). Estas condenas, fueron revocadas en 1725 por el Papa Benedicto XIII, un fumador (1).

A pesar de los detractores, las indicaciones terapéuticas del tabaco continuaron, como se ha explicado en el apartado anterior, durante los siglos XVII, XVIII y XIX.

1.5. PRODUCCIÓN EN MASA

El tabaco que se consumía en España procedía de las islas de Cuba y Santo Domingo (21). A principios del s. XVII (1620) empieza a funcionar en Sevilla la primera fábrica de tabacos española (hasta entonces los cigarros eran liados por los propios consumidores) bajo el nombre de “La Real Fábrica de Tabacos de Sevilla”, que se convertiría en la mayor construcción industrial del mundo. A Sevilla le sigue por orden cronológico, la Fábrica de Cádiz (3). Convirtiéndose, en este siglo, en los dos únicos lugares autorizados para la elaboración y manufactura de tabaco. En estas fábricas se elaboraba un polvo de tabaco (polvos de rapé), mezclado con nuez moscada y almendras, que era muy apreciado en toda Europa, principalmente por la clase alta. Posteriormente se elaboraron cigarros puros hechos con hojas producidas en nuestras colonias del “nuevo mundo”. En 1934 se estableció el estanco de Castilla y León, de este modo las arcas del estado comenzaron a recibir un nuevo ingreso mediante impuestos del tabaco (18).

Los precios del tabaco se fueron elevando durante el siglo XVIII, ésto aumentó la presión fiscal e hizo que el fumar fuera costumbre de grupos más adinerados. Las clases sociales burguesas y aristócratas europeas consumían el polvo elaborado de tabaco como un acto social, aspirándolo por la nariz (10).

A finales de este siglo hubo un cambio en el consumo del tabaco, las clases sociales más elevadas comenzaron a interesarse por el tabaco de humo, que hasta entonces estaba desprestigiado, por lo que la fábrica de Sevilla y poco después otras como las de Madrid, Alicante, la Coruña, San Sebastián y Bilbao comenzaron a centrarse en la producción de tabaco de cigarro puro abandonando poco a poco la de rape.

Fue entre 1854-1856 (19), cuando hubo otro cambio en la forma de fumar, se creó el denominado “cigarrillo” muy parecido al que conocemos hoy, pero éste carecía de filtro. Consistía en enrollar las hojas de tabaco picadas en un papel poroso y fumarlas.

En el siglo XIX aparece el tabaco rubio, es una clase de tabaco más suave, porque el cultivo y el secado son distintos.

En 1880 James Bonsack (11), inventó una máquina capaz de producir 200 cigarrillos por minuto, lo cual supuso un enorme avance debido a que la elaboración de éstos dejaba de ser realizada manualmente, abaratándose así costes. Con su industrialización comenzó a extenderse por todo el mundo.

1.6. ÚLTIMOS CIEN AÑOS DEL TABACO

Desde el gran avance de la industria tabaquera a finales del XIX, la producción de tabaco se incrementó a un ritmo vertiginoso. A principios del siglo XX, en los países occidentales, las compañías tabaqueras lanzaron grandes campañas de *marketing* para conseguir que fumar fuese una costumbre habitual, incrementando de forma intensa el número de fumadores y, por tanto, los beneficios de las tabaqueras.

Existió una gran relación entre la guerra y el tabaco, durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918). El cigarrillo pasó a ser indispensable entre las tropas, lo que se consiguió gracias a que las compañías tabaqueras lo regalaban al ejército. Se crearon así, adictos a su consumo en los soldados supervivientes y el tabaco se extendió con gran ímpetu por Europa (19). En la Segunda guerra Mundial, su consumo era tan masivo entre los militares, que fue considerado bien de primera necesidad. Además, su consumo

también se disparó entre las mujeres. En España, la tasa de fumadores aumentó de forma significativa tras la Guerra Civil, debido a que se distribuyeron grandes cantidades entre los combatientes (22).

En los años 40 y 50 la industria americana del cine sirvió de medio publicitario. Numerosos personajes famosos aparecieron fumando, y por esta influencia, su consumo entre los adolescentes se disparó.

A mediados de los 50, las industrias tabacaleras introdujeron como novedad el filtro del cigarrillo. Se inventó como consecuencia de la preocupación existente por parte de los fumadores sobre los efectos negativos del tabaco, ya que, como veremos en el siguiente apartado, es un periodo donde comienzan a publicarse numerosas investigaciones sobre sus perjuicios (23). Durante la segunda mitad del siglo XX, aparecieron medidas legislativas contra el tabaco: limitando la publicidad, la venta a menores, prohibiendo su consumo en determinados lugares, reduciendo las cantidades de nicotina y alquitrán, además de lanzar campañas de prevención y educación.

En los inicios del siglo XXI, la mayoría de los fumadores empezaban a fumar antes de los 18 años, por lo que las políticas en materia de prevención se diseñaron principalmente dirigidas a esa población. Además, el Gobierno español aprobó varias leyes encaminadas a reducir el consumo: aumentado los espacios libres de humo, regulando la venta, limitando la publicidad y favoreciendo entornos más saludables (24,25).

1.7. PRIMEROS ESTUDIOS SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS

La primera referencia de la posible relación entre el tabaco y el cáncer se debe al médico y botánico londinense, John Hill (26) en 1761. Describía el desarrollo de, al menos, seis «pólipos» en pacientes con una afición desmedida por la inhalación de rapé, dos de los cuales tenían características clínicas inequívocas de un proceso neoplásico.

En 1935, Fritz Lickint (27), publicó investigaciones para establecer la relación entre cáncer y consumo de cigarrillos, donde se describían aspectos clínicos que no dejaban casi ninguna duda de la relación entre cáncer de pulmón y tabaco. Relación que confirmarían años más tarde Schairer y Schöniger (11).

Gracias al trabajo epidemiológico publicado por Richard Doll y Bradford Hill (28), en la década de los 50, quedó firmemente demostrada la asociación entre el cáncer de

pulmón y el consumo de tabaco. Otros autores de la época reportaron resultados similares (29-31).

En el año 1964, aparece el informe del Cirujano General de Estados Unidos (EE.UU.) (32), donde se explicaban las consecuencias sobre la salud por el consumo de tabaco. Se le relacionaba con tumores malignos de pulmón y de otros órganos, enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica e hipertensiva, bronquitis y enfisema. Es en este momento cuando se demuestra que el tabaco es una causa de muerte evitable y que la nicotina es muy adictiva, y a partir de este momento, comienzan las primeras legislaciones restrictivas del tabaco (22).

Los trabajos de investigación, no sólo se centraron en el tabaquismo activo, sino que Schnönherr (33), en 1928, propuso la idea de que los cánceres de pulmón en mujeres no fumadoras podían estar causados por la inhalación del humo de sus maridos fumadores. Fue en la década de los 60 cuando comenzaron a publicarse los primeros estudios sobre tabaquismo pasivo (34), y fue en 1981 cuando se demostró la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres japonesas no fumadoras casadas con fumadores (35).

En 1975 el comité de expertos de la OMS elaboró un informe (36), donde se recogían con pruebas los efectos nocivos del tabaco sobre la salud.

2. TABAQUISMO

2.1. DEFINICIÓN DE TABAQUISMO

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el tabaquismo se define como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de dicha adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central. Esta enfermedad genera tolerancia, provocando conductas compulsivas y repetitivas hacia su consumo, genera síndrome de abstinencia, altera los aspectos de la vida social y diaria del adicto y aun sabiendo que es perjudicial para la salud les cuesta abandonar el hábito (37).

El tabaco fue declarado una drogodependencia por el Royal College of Physicians en 1977. En 1980, la American Psychiatric Association, en el DSM-III, declaró la nicotina como una sustancia muy adictiva, en 1987 el DSM III-R la definió como una sustancia psicoactiva que produce dependencia sin abuso y, finalmente, el DSM-IV en 1994, la

declaró una drogodependencia. Por otro lado, la OMS, en la clasificación ICD-10, en 1984 y el Dr. Everett Koop (US Public Health Service) en 1988, la definieron como una droga (38,39).

El consumo de tabaco es actualmente un problema de salud pública y una causa prevenible de morbimortalidad.

3. COMPOSICIÓN DEL TABACO Y EFECTOS DE CADA COMPONENTE

3.1. BOTÁNICA

La planta del tabaco pertenece a la especie botánica *Nicotiana tabacum L.*, de la familia de las Solanáceas (40).

Según los investigadores esta planta es un híbrido natural originado entre dos especies del mismo género: la *N. Tormentosiformis* y la *N. Sylvestris*. Cada una de estas especies tiene 12 pares de cromosomas (41).

El tabaco es una planta herbácea, de tallo grueso que puede alcanzar hasta los 2 metros de altura, se cultiva anualmente, está cubierta en todas sus partes de una pelusa muy corta. Las características morfológicas y botánicas de la planta son las siguientes (42):

- a. **Hojas:** grandes, aisladas, enteras, onduladas, alternas, lanceoladas y sentadas que casi abrazan el tallo.
- b. **Color:** generalmente es verde pálido
- c. **Flores:** hermafroditas, de forma tubular, gamopétalas, en panojas o racimos terminales, que varían desde el verde al rojo, pasando por colores amarillentos y anaranjados.
- d. **Raíz:** pivotante con gran número de raíces secundarias que le dan un aspecto de cabellera. Sin embargo, ofrece poco sostén para la voluminosa parte aérea de la planta.
- e. **Cáliz:** tubuloso, ovoideo o acampanado.
- f. **Semillas:** numerosas, pequeñas, de forma reniforme, con relieves sinuosos. Como planta criptógama posee cápsulas biloculares con numerosas semillas muy

pequeñas. Se calcula que el grano contiene unas 12.000 semillas. Una planta en buenas condiciones puede producir 20 gramos de semillas.

3.2. COMPOSICIÓN

El cigarrillo representa actualmente el método de consumo de tabaco más común. Aproximadamente el 50 % del cigarrillo está compuesto por hojas de tabaco, el 30 % por tabaco reconstituido y el 20 % por tabaco expandido con dióxido de carbono (43).

El humo del tabaco es el resultante de una combustión incompleta del mismo. Cada vez que se produce la aspiración de un cigarrillo la temperatura que se produce en la combustión es de alrededor de 900 °C (40). Con esta temperatura, se transforman los componentes originales de la planta y se generan reacciones químicas complejas que hacen difícil poder identificar con total seguridad todas las sustancias existentes o que se generan durante el proceso de fumar.

La nicotina, es la sustancia responsable de las reacciones psicológicas del deseo y de la dependencia. La nicotina es un alcaloide básico en la constitución del tabaco. Fue descubierta por el químico alemán Karl Luis Reimann en 1828, y fue otro químico alemán, Adolf Pinner, quien, en 1893 determinó su estructura química (1).

Aparte de la nicotina, las hojas de tabaco poseen más de 2.500 constituyentes, como hidrocarburos aromáticos, formaldehídos, amoniaco, alcaloides y compuestos inorgánicos (minerales, metales), siendo la mayoría tóxicos y cancerígenos (41).

La composición química del humo del tabaco, varía en función de numerosos factores entre los que destacan principalmente (40):

- La naturaleza del propio tabaco.
- El secado.
- La intensidad del sistema de combustión, que depende principalmente de la ventilación y esta a su vez del diámetro y longitud del cigarrillo, tipo de filtro, perforaciones en la boquilla y porosidad del papel.
- La forma individual de fumar.

El humo del cigarrillo se divide, desde el punto de vista químico, en dos fases: la fase gaseosa es el contenido del humo que pasa a través de un filtro tipo “Cambridge”, que

suelen ser partículas inferiores a $0,1 \mu\text{m}$; y la fase de partículas o sólida, que se define como el material retenido cuando la columna de humo atraviesa dicho filtro, es decir, el que no pasa. Aunque este filtro retenga partículas mayores, el humo que se ha filtrado continúa siendo dañino, aunque menos que el de los cigarrillos carentes de filtro (44).

Tanto en la fase gaseosa como en la fase sólida o de partículas se pueden reconocer más de 4.000 elementos químicos del humo del tabaco, de las cuales al menos 60 son cancerígenos (40,45,46).

La concentración de los componentes de un cigarrillo varía en función de la corriente. Existen dos tipos (45):

- a) **Corriente principal o directa:** se produce por la aspiración o inhalación durante la maniobra para fumar, es el humo que pasa a la boca y llega a los pulmones. El humo exhalado es aquel que se expulsa después de la aspiración principal. La composición del humo de ambas maniobras es por tanto diferente (Tabla 1).
- b) **Corriente secundaria o lateral o indirecta:** constituida por el humo que se desprende del cono de ignición del cigarrillo y el que se escapa a través de los poros del papel y del filtro, produciendo el 66-90 % del humo del cigarrillo. Es la que inhalan los fumadores pasivos, pero también los fumadores, puesto que son los que más cerca están del cigarrillo. Esta corriente secundaria puede resultar más peligrosa que la directa, debido a que cuanto más incompleta es la combustión, mayor cantidad de componentes tóxicos se producen.

Muchas sustancias nocivas presentes en el humo están más concentradas en esta corriente secundaria, como por ejemplo: monóxido y dióxido de carbono, amoníaco, benceno, benzopireno, anilina, acroleína y otros muchos.

Tabla 1. Constituyentes de la corriente principal del humo del tabaco.

FASE	SUSTANCIAS	CANTIDAD EN 1 CIGARRILLO
	Dióxido de carbono	20-40 mg
	Monóxido de carbono	10-30 mg
	Carbonil sulfido	12-42 µg
G	Toleno	100-200 µg
A	Formaldehido	70-100 µg
	3-Metilpiridina	12-36 µg
S	Hidrazina	32 ng
E	Amonio	50-130 µg
O	Óxido de nitrógeno	100-600 µg
	Benceno	12-48 µg
S	N-Nitrosodimetilamina	10-40 ng
	N-Nitrosodietilamina	25 ng
A	N-Nitrosopirrolidina	6-30 ng
	1,3-Budidieno	69,2 µg
P	Nicotina	1-25 mg
A	a-Butirolactona	10-22 µg
	2-Naftilamina	1,7 µg
R	Amilina	360 ng
T	Fenoles	60-140 µg
	4-Aminobifenil	4,6 ng
Í	Benzo(a)antraceno	20-70 ng
	Benzo(a)pireno	20-40 µg
C	N-Nitrosornicotina	200-300 ng
U	Polonio 210	0,04-0,1 pCi
	Níquel	20-80 ng
L	Cadmio	110 ng
A	Zinc	0,06 µg

pCi: PicoCuries

Tabla modificada de Ballén MA. 2006 (47).

3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS COMPONENTES DEL HUMO DEL TABACO

Como se ha comentado anteriormente, el humo del tabaco contiene diferentes sustancias, gaseosas o partículas, que pueden comportarse como sustancias carcinógenas y potencialmente carcinógenas, así como sustancias tóxicas e irritantes. (ver Tabla 2) (45,48-51).

Los agentes cancerígenos del tabaco actúan en las diferentes fases de la carcinogénesis o proceso de transformación de las células normales en cancerosas.

Los componentes irritantes del humo del tabaco provocan los fenómenos de irritación de la mucosa de las vías respiratorias, de la pituitaria en la nariz y de la conjuntiva en los ojos. Cuando llega el humo al aparato respiratorio, las sustancias irritantes actúan sobre las células mucosas incrementando la producción de moco en los fumadores y causando tos. Están relacionados, también, con enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar (48).

Tabla 2. Principales efectos adversos de los componentes del tabaco.

FASE	COMPONENTE	EFECTO
G A S E O S A	Monóxido de carbono	Arterioesclerosis, angina de pecho e IAM
	Benceno	Cancerígeno
	Acetaldehídos	Cancerígeno, irritante de ojos, piel y mucosa
	Aminobifenilo	Cancerígeno
	Cianuro	Irritante respiratorio
	Acroleína	Irritante respiratorio, de ojos, piel y mucosa
	Amoniaco	Irritante respiratorio
	Óxidos de Nitrógeno	Irritante pulmonar y vasoconstrictor
	Nitrosaminas	Cancerígeno
	P A R T Í C U L A	Nicotina
Alquitrán		Cancerígeno
Benzopireno		Cancerígeno
Anilina		Metahemoglobinemia, mareos, dolor de cabeza, arritmias, irritante de piel y mucosa,
Hidrazida		Cancerígeno
Cadmio		Irritante respiratorio, cancerígeno
Naftilamina		Metahemoglobinemia, cistitis hemorrágicas y cancerígeno.
Cromo		Cancerígeno, irritante de piel, ojos y mucosa
Níquel		Cancerígeno
Arsénico		Cancerígeno
Polonio		Cancerígeno
Cresoles		Cancerígeno, irritante de ojos, piel y mucosa
Berilio		Cancerígeno
Quinona o benzoquinona		Cancerígeno, irritante de ojos, piel y mucosa
Fenoles		Cancerígeno, irritante citotóxico
Carbazol		Acelerante tumoral
Catecol		Cancerígeno

4. EFECTOS POR APARATO Y CARCINOGENESIS

4.1. CARDIOVASCULARES

El tabaco ya se ha relacionado desde hace años con la ECV (51). La corriente principal del cigarrillo es la principal causa de esta relación, aunque la corriente secundaria que afecta a los fumadores pasivos tampoco está exenta de producir un evento cardiovascular (52).

Las personas hipertensas que son fumadoras tienen mayor predisposición a desarrollar formas graves de HTA, como pueden ser la hipertensión maligna y la renovascular (53).

La nicotina y el monóxido de carbono son los que probablemente tengan un mayor efecto sobre el sistema cardiovascular.

La presencia de nicotina en sangre se ha relacionado con la elevación de la frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial (TA), llegando a existir una media de 10 latidos más por minuto y un incremento de 5-10 mmHg tanto en la presión sistólica como en la diastólica en personas fumadoras respecto a las no fumadoras. Esto se debe a que, la nicotina actúa a nivel presináptico liberando catecolaminas, estimulando al sistema nervioso simpático produciendo adrenalina y noradrenalina (54). El gasto cardíaco, el flujo cerebral, coronario y muscular también aumenta a causa de la nicotina. Se produce, además, una vasoconstricción sistémica y una marcada vasoconstricción arteriolar en las extremidades, lo cual da lugar a un descenso de la temperatura de 2,5-3,2 °C de promedio. También aumenta la producción de arritmias, por un aumento del automatismo por depresión en la conducción o disminución del umbral (54,55).

El humo del tabaco, debido a la liberación de sustancias químicas que producen estrés oxidativo, provoca efectos perjudiciales sobre el endotelio, principalmente cambios morfofuncionales. La primera respuesta del endotelio ante al tabaco son cambios morfológicos de la pared arterial como son el aumento de tamaño de las células endoteliales, edema mitocondrial y descamación endotelial (56). Además, el endotelio sufrirá también una vasoconstricción, que, en realidad, es una respuesta vasodilatadora acetilcolinoddependiente menor en fumadores que en no fumadores. Existe otro mecanismo que podría estar implicado en esta vasoconstricción, se trata de mayores niveles del vasoconstrictor endotelina-1 en personas fumadoras (57,58). Por otro lado,

el endotelio va a secretar factores de crecimiento, moléculas quimiotácticas, que atraen a células inflamatorias y citoquinas, estimulando el proceso inflamatorio aterosclerótico (58).

La disfunción endotelial causada por el tabaco también puede ocasionar alteraciones en la interfaz fisiológica entre los componentes sanguíneos y la pared de los vasos, lo cual va a conducir a alteraciones hemostáticas (aumento de la agregación plaquetaria) y niveles elevados del factor de Von Willebrand (59). Todo esto va a producir una perturbación del equilibrio entre fibrinólisis y coagulación, ejerciendo un efecto protrombótico y disminuyendo la fibrinólisis espontánea, aumentando así el riesgo de IAM o muerte súbita (60-62).

El perfil lipídico de los fumadores también se encuentra alterado, la liberación de catecolaminas por parte de la nicotina, activa la acción de las lipasas, esto se traduce en niveles elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos, y un descenso en los niveles de HDL y apolipoproteína A-1 (APO-A1) (54,56).

Los fumadores presentan una mayor resistencia a la insulina, en el paciente diabético va a producir un peor control de las cifras de glucemia y un aumento del riesgo de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares (63). Los pacientes fumadores tienen además 1,44 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2, es un efecto dosis-dependiente, mayor en hombres que en mujeres y es un riesgo que disminuye si se abandona el hábito (64).

El monóxido de carbono se une a la hemoglobina, formándose un compuesto denominado carboxihemoglobina, este compuesto es muy estable y tiene una afinidad superior por el oxígeno, lo que va a incapacitar a la hemoglobina para su transporte normal de oxígeno (65). Este desequilibrio entre la demanda de oxígeno y el aporte producto de la carboxihemoglobina va a generar un aumento del hematocrito y de la hemoconcentración. Hay un aumento en los niveles de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio (VCM) (66). La combinación de las elevaciones mencionadas junto con el estado de hipercoagulabilidad presente en fumadores aumenta la viscosidad de la sangre, elevando el riesgo de trombosis y comprometiendo físicamente la microcirculación (67,68).

En los fumadores con tratamiento antihipertensivo, la eficacia de estos fármacos se ve disminuida, debido a la interacción de la nicotina con los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos (55).

4.2. RESPIRATORIO

Fumar se relaciona desde hace años con diferentes efectos sobre el sistema respiratorio, que son los causantes de algunas de las patologías respiratorias (58).

El aparato respiratorio se ve afectado como consecuencia de los radicales libres y sustancias irritantes del tabaco. Esta afectación va a provocar una inflamación del árbol respiratorio. Esta respuesta inflamatoria, desencadena un aumento en la actividad y número de los macrófagos alveolares, también se produce una activación de los neutrófilos en el tracto respiratorio inferior, junto con la alteración de los linfocitos, aumentando considerablemente los CD8 con respecto a los CD4, lo cual es de gran interés, ya que, el aumento de los CD8 se relaciona con la gravedad de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (69).

Por otro lado, en sangre periférica existe un aumento de hasta un 25 % de los neutrófilos en fumadores, que se relaciona con la pérdida de función pulmonar, y a nivel inmunitario, el humo del tabaco se asocia a niveles elevados de eosinófilos e IgE en sangre (69,70).

Se produce también una producción elevada de agentes oxidantes, que unido a los radicales libres y el humo, inactivan la alfa-1-antitripsina, la consecuencia es la destrucción de las principales proteínas del tejido conectivo pulmonar, provocando enfisema.

El tabaco causa cambios en la mucosa bronquial, como son la pérdida de los cilios, hipertrofia de las glándulas de la submucosa, cambio del epitelio ciliado pseudoestratificado a epitelio no ciliado, y el aumento de células caliciformes. También produce hipertrofia de la capa muscular, destrucción alveolar y engrosamiento de capilares pulmonares (56,70).

Los síntomas respiratorios de mayor prevalencia en fumadores son tos, expectoración, disnea y sibilancias (71).

Las principales enfermedades respiratorias que pueden ser atribuidas al tabaco son:

- a. **EPOC:** en torno un 90 % de esta enfermedad es producida por el tabaco. Un fumador tiene 10 veces más riesgo de morir por esta enfermedad que un no fumador (72,73).
- b. **Asma bronquial:** el tabaco favorece la sensibilización a los alérgenos, agravando el pronóstico del asma y haciendo al paciente menos susceptible al tratamiento (56).
- c. **Síndrome de apnea del sueño:** los fumadores tienen un mayor número de apneas e hipoapneas, además la disminución de los niveles de nicotina en sangre durante el sueño produce una inestabilidad del sueño, lo cual puede exacerbar los eventos respiratorios (71).
- d. **Tuberculosis:** según la OMS (74), en los países con alta prevalencia de tuberculosis, un 23 % de esta patología se produce en fumadores, ya que hace más susceptible al huésped a la infección.

4.3. DIGESTIVO

- Mayor incidencia de enfermedad periodontal, caries y ausencias dentarias (75).
- En el aparato digestivo, fumar se ha relacionado con aparición de úlcera péptica y enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn) (76).
- El tabaco también se asocia con la aparición de reflujo gastroesofágico (77).

4.4. NEUROENDOCRINO

A nivel del córtex cerebral, el tabaco, provoca la liberación de epinefrinas, vasopresinas y endorfinas; a nivel troncoencefálico, produce la estimulación de los centros respiratorio, vasomotor y emético bulbar (55).

A dosis altas, por la estimulación de la formación reticular, se producen temblores, movimientos convulsivos y alteraciones en el electroencefalograma (55).

A nivel medular existe una disminución de los reflejos monosinápticos y alteraciones de los patrones electromiográficos (71).

Como efecto endocrino, destacar la acción antidiurética de la nicotina, el aumento de la secreción diurna del cortisol y las alteraciones en la formación de prostaglandinas (71).

Por último, la carboxihemoglobina puede producir cefaleas, náuseas, vómitos y vértigos (78).

4.5. DERMATOLÓGICO

Existe una relación entre el consumo de tabaco y el envejecimiento prematuro de la piel. Se producen cambios morfológicos en la piel de los fumadores, arrugas faciales, sobre todo en boca y ojos, por un aumento de las metaloproteinasas de matriz que producen una degradación del tejido elástico. También, la nicotina puede tener un papel en su desarrollo, ya que favorece la vasoconstricción (79).

4.6. CARCINOGENESIS

El Dr. Hill (1761) (26), fue quien sugirió por primera vez la asociación entre tabaco y cáncer, pero fue más recientemente, a principios de los 40, cuando Yamagawa e Ichikawa demostraron la naturaleza carcinógena de los diferentes componentes del tabaco (80). A mitad de siglo XX los epidemiólogos Richard Doll y Austin Hill, demostraron la relación directa entre cáncer de pulmón y consumo de tabaco (81).

Los carcinógenos son aquellas sustancias que actúan sobre la célula induciendo una alteración en la misma cuyo resultado final es una manifestación tumoral. Existen dos tipos de carcinógenos:

- **Carcinógenos de acción directa o completos**: a las dosis apropiadas son capaces de causar por sí mismo un cambio maligno. El más conocido es el 3-4 benzopireno (55).
- **Carcinógenos de acción indirecta**: para comportarse como verdaderos carcinógenos necesitan una activación metabólica que los convierte en sustancias químicamente reactivas. Pueden ser (71):
 1. **Iniciadores**: sustancias que inducen alteraciones en el sistema celular
 2. **Promotores**: sustancias que activan a las células latentes.
 3. **Cocarcinógenos**: realizan su acción en presencia de otros factores carcinógenos.

4. Aceleradores: no tienen actividad carcinogénica propia, pero aumenta la velocidad de los factores antes mencionados.

Entre un 20 % y un 40 % de las muertes por cáncer se relacionan con los componentes carcinógenos iniciadores o promotores (55).

Aunque, el principal efecto cancerígeno del humo del tabaco se realiza en los órganos que están en contacto directo, las sustancias que favorecen la carcinogénesis pueden llegar a través de la saliva al torrente circulatorio y de ahí a todos los órganos. Los principales cánceres que se atribuyen al tabaco son:

- **Cáncer de pulmón**: el tabaco provoca el 80 % de los cánceres de pulmón, su abandono reduce el riesgo de padecer este tipo de cáncer, existe una reducción del 50 % del riesgo en los primeros 15 años tras dejar de fumar (46,82).
- **Cáncer de laringe y cavidad oral**: las neoplasias orales incluyen cáncer de labio, suelo de la boca, lengua, paladar y glándulas salivales. Tanto el cáncer oral como el de laringe son dosis dependientes y existe un efecto sinérgico con el consumo alcohol (83).
- **Cáncer del aparato digestivo**: el carcinoma de esófago, estómago, páncreas y hepático se relaciona directamente con el consumo de tabaco (84-86).
- **Cáncer urogenital**: alrededor de un 50 % de los tumores de vejiga, se atribuyen al tabaquismo, relacionándose con la beta-naftilamina y el aminibifenilo (87,88). La aparición de cáncer de cérvix también se ha relacionado con el tabaco, ya que, las mujeres fumadoras tienen una mayor concentración de nicotina y cotinina en el moco cervical que en el plasma (89).
- **Cáncer hematológico**: un 17 % de las leucemias mieloides se atribuyen al tabaco, además se relaciona con el tiempo de fumador y la cantidad (90).

5. BENEFICIOS DEL CESE DEL HÁBITO TABÁQUICO

El abandono del hábito tabáquico trae consigo una serie de beneficios a corto, medio y largo plazo en la persona que deja de fumar. Estos beneficios se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3. Beneficios del cese del hábito tabáquico.

BENEFICIO	EFEECTO	TIEMPO
Cardiovascular (91-94)	Disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca.	20 minutos
	Normalización de niveles de CO sanguíneo.	8 horas
	Disminución la progresión de aterosclerosis gracias a la normalización de los niveles de HDL.	>1 años
	Se iguala el riesgo de sufrir IAM con el de un no fumador.	3-5 años
	Se iguala el riesgo de ECV con el de un no fumador.	5 años
	Se iguala el riesgo de ictus isquémico y hemorragia cerebral con el de un no fumador.	10 años
	Mejora la sensibilidad a la insulina.	8 semanas
	Riesgo de muerte súbita se reduce a la mitad.	5 años
Respiratorio (91,95,96)	Relajación de la musculatura bronquial, aumento de la capacidad bronquial, disminución de la tos, congestión pulmonar y disnea.	72 horas
	Aumento de la capacidad física y respiratoria.	1-3 meses
	Mejora la actividad ciliar, la capacidad de eliminar mocos y disminuye el riesgo de infecciones.	1-9 meses
	Mejora significativa del FEV ₁ .	
	Menor mortalidad por gripe y neumonía.	
Sistema digestivo (97-99)	Aumento del gusto y el olfato.	48 horas
	Mejora de la enfermedad periodontal.	4-6 semanas
	Mejor cicatrización de úlceras duodenales.	
Enfermedades oncológicas (97,100)	Reducción de un 45 % del riesgo de cáncer de pulmón.	6-10 años
	Reemplazo de células precancerosas.	10 años
	Disminución de riesgo de cáncer de boca, laringe, esófago, vejiga, riñón y páncreas.	10 años
Mortalidad por todas las causas (55)	Disminuye a la mitad el riesgo de mortalidad en exfumadores menores de 50 años.	15 años

CO: monóxido de carbono.

IAM: infarto agudo de miocardio.

ECV: enfermedad cardiovascular.

6. EPIDEMIOLOGÍA

El tabaco mata anualmente a más de 7 millones de personas en el mundo, de estas, 6,3 millones son fumadoras y más de 800.000 son personas no fumadoras expuestas al humo del tabaco (101). En España, según estudios publicados en los últimos años (102), el número de muertes atribuibles al consumo en el 2012 de tabaco fue 60.456 (45.669 hombres), de las cuales unas 27.000 (50 % hombres) fueron por neoplasias, 17.500 (34 % hombres) fueron por causa de ECV y más de 15.500 por enfermedad respiratoria, de las cuales una 13.000, eran EPOC (23 % hombres). Estas muertes suponen un 15,2 % del total de muertes producidas en la población, en el 2006 este porcentaje fue del 14,7 % (103).

Un tercio de la población mundial mayor de 15 años fuma (45), existen más de mil millones de fumadores en el mundo, aproximadamente un 80 % de estos fumadores pertenecen a países de ingresos bajos o medios, donde la morbilidad asociada al tabaco es mayor (104).

Las diferencias entre las tasas de mortalidad correspondientes a los países de ingreso bajo-medio y las registradas en los países con ingreso alto seguirán aumentando en los próximos años si no se hace nada para evitarlo, de modo que, si esta tendencia se mantiene, el tabaco provocará de aquí al año 2030 más de 8 millones de defunciones en el mundo (104).

En España, un 25 % de la población consume productos derivados del tabaco, y un 50 % nunca lo ha consumido (105).

La Encuesta Nacional de Salud en España (ENSE) tiene periodicidad quinquenal y se alterna cada dos años y medio con la Encuesta Europea de Salud en España (EESE) con la que comparte un grupo de variables. En ella, hay variables como el hábito tabáquico (fumador diario, ocasional, exfumador, nunca ha fumado), el consumo de tabaco (número de cigarrillos consumidos al día) o el número de intentos de dejar de fumar de los fumadores diarios.

La ENSE tiene como objetivo otorgar información sobre la salud de la población para poder planificar y evaluar las actuaciones en materia sanitaria, se lleva realizando desde 1987. Los datos de la encuesta del 2011-2012 corresponden a 26.502 entrevistas realizadas entre julio de 2011 y junio de 2012. Los datos que se presentan con respecto al año 2017, son de 29.195 entrevistas realizadas entre octubre de 2016 y octubre de 2017.

La EESE es una investigación dirigida al conjunto de personas de 15 y más años que residen en viviendas familiares en todo el territorio nacional. En la encuesta realizada en 2014 se investigaron aproximadamente 37.500 viviendas distribuidas en 2.500 secciones censales. Se realiza por el INE en virtud de un acuerdo de colaboración con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Investiga la prevalencia del consumo de tabaco en las personas de 15 ó más años, hábito tabáquico (diario, no diario, exfumador), tipo de tabaco, frecuencia del consumo, edad de inicio, evolución

del consumo, intención de dejarlo, motivo de haberlo dejado, tratamiento y ayuda profesional recibida para dejarlo.

A continuación, se proporcionan (Tabla 4) datos sobre el hábito tabáquico por edad y sexo, comparando la ENSE de 2011-2012 publicada en marzo de 2013, la EESE realizada en 2014 y la última ENSE de 2017.

Tabla 4. Hábito tabáquico según grupo de edad y sexo (% de población de 15 o más años).

Tramo edad (años)	ENSE 2011-2012		EESE 2014		ENSE 2017	
	Hombre	Mujeres	Hombre	Mujeres	Hombre	Mujeres
Fumador diario	29,9	20,2	27,6	18,6	25,58	18,76
De 15 a 24	22,5	21	21,4	15,5	19,96	15,05
De 25 a 34	35,7	28,3	35,1	24,8	32,89	24,31
De 35 a 44	32,8	28,3	32,7	24,5	32,45	24,82
De 45 a 54	34,3	30	33,6	26,4	29,43	26,37
De 55 a 64	26,3	15,4	28,6	20,8	26,07	22,16
De 65 a 74	16,2	4,6	16,4	6,7	16,51	7,82
De 75 a 84	8,9	0,9	8,8	1,4	9,01	2,53
De 85 y más	4,4	0,5	6,5	0,9	3,51	0,89
Fumador ocasional	3,5	2,6	2,9	1,9	2,66	2,04
De 15 a 24	5,4	4	3,6	2,3	3,60	2,58
De 25 a 34	5,2	3,3	5,5	4,2	4,28	2,83
De 35 a 44	3	3	3,5	2,5	2,56	2,55
De 45 a 54	3,7	3,2	2,7	1,8	3,54	2,81
De 55 a 64	2,6	2,7	1,3	1,1	1,71	1,93
De 65 a 74	1,8	0,5	0,7	0,3	0,91	0,84
De 75 a 84	1,1	0,2	0,7	0,1	0,79	0,00
De 85 y más	3	0,2	0,9	0	1,23	0,22
Exfumador	26,8	12,7	32,2	19,5	32,23	18,02
De 15 a 24	3,2	4,2	5,3	7,2	6,71	6,59
De 25 a 34	13,1	13,1	15,6	17,6	16,18	14,37
De 35 a 44	19,6	16	25,2	17,6	22,78	21,60
De 45 a 54	31,4	21,3	36,2	30,5	32,52	25,10
De 55 a 64	40,6	16,6	44,3	25,9	48,17	28,02
De 65 a 74	50,3	8,1	56,7	14,8	55,61	16,06
De 75 a 84	49,5	3,2	61,8	6,8	57,36	7,41
De 85 y más	53,4	0,7	55,4	6	59,61	3,78
No Fumador	41,9	64,5	37,4	60	39,54	61,18
De 15 a 24	69	70,9	69,6	75	69,73	75,77
De 25 a 34	46	55,3	43,7	53,4	46,66	58,49
De 35 a 44	44,6	52,8	38,6	48,8	42,21	51,03
De 45 a 54	30,5	45,6	27,6	41,2	34,5	45,71
De 55 a 64	30,6	65,4	25,8	52,2	24,05	47,89
De 65 a 74	31,8	88,8	26,2	78,1	26,97	75,28
De 75 a 84	40,5	95,8	28,6	91,7	32,84	90,07
De 85 y más	39,2	98,6	37,2	93,1	35,66	95,11

Tabla modificada de ENSE 2011-2012 y 2017 (105,106) y EESE 2014 (107).

El siguiente gráfico (Figura 2) muestra, el descenso del consumo del tabaco en España desde principios de los 90, este descenso ha sido más pronunciado en hombres que en mujeres, que incluso han aumentado en la última ENSE respecto a la anterior.

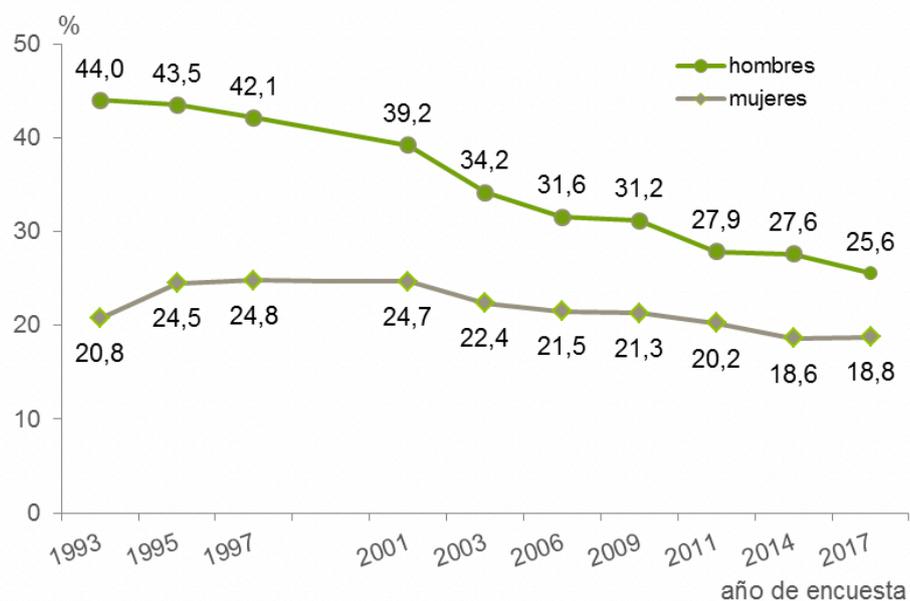


Figura 2. Prevalencia de tabaco en los últimos 15 años. ENSE 2017 (105).

Observamos como disminuye su consumo, pero hemos visto que la mortalidad atribuible al consumo de tabaco ha aumentado en los últimos años. Esto es debido a un aumento en la mortalidad por neoplasias, sobre todo de pulmón, que se está produciendo en las mujeres en los últimos años, mientras que en los hombres esta tasa de mortalidad se mantiene estable desde hace años. Este aumento de la mortalidad en las mujeres se debe a que éstas tuvieron su pico máximo de prevalencia en 1995, el de los hombres fue más anterior, por lo tanto, la estabilización de esta mortalidad en el grupo femenino será más tardía (108).

7. MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Las ECV están compuestas por un conjunto de patologías que afectan al corazón y los vasos sanguíneos (109). Según la versión X de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-X) los grandes grupos de las enfermedades del aparato circulatorio son (110):

- a. **Enfermedades hipertensivas:** hipertensión esencial, secundaria o renal.
- b. **Enfermedades isquémicas cardíacas:** angina de pecho, infarto agudo de miocardio (IAM), aterosclerosis o aneurismas.
- c. **Enfermedad cardíaca pulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar:** embolias, trombosis o hipertensión pulmonar.
- d. **Enfermedades cerebrovasculares:** hemorragia, infarto cerebral, oclusión o estenosis de vasos cerebrales, apoplejía cerebral o ictus.
- e. **Enfermedades de las arterias, arteriolas y capilares:** aterosclerosis, aneurismas, trombosis o embolias.
- f. **Cardiopatía reumática:** lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática o enfermedad reumática sistémica.
- g. **Cardiopatías congénitas:** malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento.

Estas enfermedades representan, la principal causa de muerte en el mundo. En 2012 según la OMS murieron 17,5 millones de personas por esta causa, significa aproximadamente un tercio de la totalidad de las muertes registradas. 7,4 millones de estas muertes fueron por cardiopatía isquémica y 6,7 millones por accidente cerebrovascular (ACV). Al igual que en el caso de los fumadores, la mayoría de las defunciones por ECV se producen en países de ingreso bajo-medio.

En España, las enfermedades del sistema circulatorio también ocupan el primer puesto en cuanto a causa de muerte (con una tasa de 263,2 fallecidos por cada 100.000 habitantes), para el año 2017, seguida de los tumores y enfermedades respiratorias. En Aragón la tasa de mortalidad por causa CV está por debajo de la nacional siendo 236,6 por cada 100.000 habitantes (111).

Dentro de las enfermedades circulatorias, la isquemia cardíaca volvió a ocupar el primer lugar en número de defunciones (32.325 muertes) con un incremento del 0,8 % respecto al año anterior. Le siguieron las enfermedades cerebrovasculares (26.937 muertes), que descendieron un 0,7 % (111).

8. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En la prevención primaria de ECV es primordial conocer los factores de riesgo para poder detectar a individuos asintomáticos, pero con un riesgo potencial de desarrollar ECV.

En la ECV encontramos factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo, la raza, la enfermedad vascular establecida o los factores hereditarios. Y otros modificables, sobre los cuales sí se pueden actuar. Cuanto mayor sea el nivel de cada factor de riesgo, mayor riesgo existe de desarrollar una ECV, así como la presencia de dos o más factores que también aumentan la probabilidad de ECV. No podemos valorar un solo factor de riesgo para evaluar el riesgo coronario de un paciente (112). La aterosclerosis subclínica, es una fase asintomática o preclínica de la aterosclerosis. Aunque los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (RCV) (edad, género, cifra de lípidos y de presión arterial, tabaquismo y diabetes) son útiles en predecir la probabilidad de un evento en grupos de población, su precisión para predecir el RCV en un sujeto concreto varía considerablemente (113).

Cuando hablamos de RCV, no podemos dejar de mencionar al “Framingham Heart Study” (114), que en 1948 reclutó a 5.209 hombres y mujeres en ausencia de ECV, de la ciudad de Framingham, para realizar un seguimiento cada dos años con el objetivo de ir identificando los principales factores de RCV. En 1971 se reclutó a la segunda generación, un total de 5.124 descendientes y cónyuges de la corte original, y en 2002 comenzó la inclusión de la tercera generación. Ha sido clave para la elaboración de tablas sobre los diferentes factores de RCV. Estos factores son la edad, el tabaquismo, los niveles de lípidos, el sedentarismo, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes (115).

Entre 1987-1989 comenzó el reclutamiento de los sujetos que formarían parte del “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC) (116), se trata de un estudio prospectivo realizado a cuatro poblaciones de Norteamérica con un total de 15.792 sujetos de entre 45 a 64 años mayoritariamente de raza blanca (95 %). Su objetivo es investigar las causas de la aterosclerosis y las consecuencias clínicas, la etiología de las enfermedades de origen aterosclerótico, la variación de los factores de riesgo de ECV, la atención médica y la incidencia de enfermedad según raza, sexo, lugar y tiempo. Los exámenes realizados a los sujetos de este estudio son: ecografía de carótida y de arteria poplítea,

electrocardiograma, perfil lipídico, estudio de coagulación y hemostasia, seguimiento de ECV como: insuficiencia cardíaca, ACV, fibrilación auricular y otras enfermedades del corazón. Además del estudio de factores de riesgo relacionados con la progresión de la ECV subclínica a clínica.

Más recientemente, de 2000 a 2002 se puso en marcha un estudio de cohortes en 6 comunidades de EE.UU. “The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis” (MESA) (117), cuya finalidad es el estudio de la enfermedad aterosclerótica, desde su fase subclínica, en una muestra de 6.500 sujetos de 45 a 84 años, seguidos hasta 2008. Además de las variables ya estudiadas en estudios como el Framingham y el ARIC, como los factores de riesgo de ECV estándar, los factores sociodemográficos, los hábitos de vida y los factores psicosociales, este estudio incluye la medición del calcio coronario, la función y masa ventricular, la vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, el índice tobillo-brazo, la microalbuminuria, y, más recientemente, el estudio de la función pulmonar.

En Aragón, el “Aragón Workers Health Study” (AWHS) (118) fue diseñado para evaluar la evolución de los factores de riesgo tradicionales y emergentes y su asociación con la prevalencia y progresión de la aterosclerosis subclínica en una población de hombres y mujeres de mediana edad, trabajadores en activo de la industria automovilística “General Motors SLU España” (GME) en Figueruelas (Zaragoza). Se trata de un estudio de cohortes, iniciado en febrero de 2009, y con un seguimiento activo de los participantes hasta diciembre de 2020. Se realiza a 5.400 trabajadores que acuden al examen de salud anual de la planta de montaje GME de Zaragoza. El estudio recoge, variables sociodemográficas, variables antropométricas, constantes vitales, antecedentes CV, muestras biológicas (sanguíneas y de orina) y muestras de biobanco.

Además, un tercio de los participantes, con edades comprendidas entre los 40 y los 55 años, son seleccionados cada año al azar para la realización de pruebas de imagen (aterosclerosis subclínica) y se les realiza un cuestionario sobre estilos de vida y factores de RCV. Se ha seleccionado esta edad por el escaso rendimiento que presentan las pruebas de detección de aterosclerosis subclínica en menores de 40 años y por la posibilidad de realizar un seguimiento de mínimo 10 años durante la vida laboral del trabajador.

Los factores de riesgo tradicionales como el tabaco, la diabetes, la HTA y el hipercolesterolemia no están presentes en más del 50 % de los sujetos que habían presentado un evento CV. Sin embargo, estudios recientes, han demostrado la existencia de cómo mínimo uno de los 4 factores de riesgo más frecuentes, en al menos un 80 % de la población con ECV (119,120).

Se han seguido y se siguen buscando nuevas estrategias que faciliten la clasificación del RCV de los individuos de una forma más óptima.

Cuando en nuestro organismo se produce un daño o lesión, distintos tipos de sustancias son liberadas al torrente sanguíneo desde los diferentes órganos y tejidos, como el corazón, el hígado o los propios vasos sanguíneos. Dependiendo de donde se origine el problema, de su gravedad e intensidad, se liberan un tipo u otro de sustancias que están implicadas de forma muy directa en el desarrollo y evolución de la lesión. Son los denominados marcadores, estos marcadores pueden ser: biomarcadores (en plasma), funcionales (espirometría) y aquellos que se pueden identificar en pruebas de imagen (121).

Respecto a los biomarcadores, se pueden clasificar en: marcadores de riesgo, marcadores clínicos, diagnósticos y marcadores pronósticos. Un marcador ideal sería aquel que proporcione información diagnóstica, pronóstica y terapéutica adicional a la que se obtiene a partir de los datos clínicos del paciente, pero en la actualidad se carece de marcadores que ofrezcan una información tan completa. Por ello, a los marcadores ya conocidos, en la actualidad se han ido introduciendo nuevos marcadores, que, sumados a los ya existentes, ayudan a realizar un rápido reconocimiento del RCV, así como el establecimiento de un plan de tratamiento adecuado (122).

Gracias a estos marcadores es posible conseguir una mejor predicción del RCV sobre todo cuando existe algún factor de riesgo asociado.

A continuación, se detallan algunos de los factores de RCV, tanto modificables como no modificables:

8.1. SOCIODEMOGRÁFICAS

8.1.1. Edad

A medida que avanza la edad, se produce una remodelación cardíaca: aumenta la pared del ventrículo izquierdo y disminuye su tamaño, esto se relaciona con un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares (123,124). Además, existe un engrosamiento, pérdida de flexibilidad y dilatación arterial, asociado al envejecimiento, que es un factor de riesgo de aterosclerosis. También hay que tener en cuenta, que este envejecimiento vascular se puede ver acelerado por los factores de RCV tradicionales (125). La presencia de calcio coronario también aumenta con la edad (126). En cuanto a los valores de presión sistólica y FC aumentan con la edad, relacionándose con mayor riesgo de HTA (125).

La edad produce cambios cardíacos y vasculares fisiopatológicos, que son inevitables, existiendo un envejecimiento CV que interactúa con la exposición acumulativa a los factores de riesgo tradicionales, haciendo al individuo más susceptible para la aparición de ECV.

8.1.2. Sexo

La ECV no se comporta igual en hombres y en mujeres debido a las diferencias biológicas.

Los hombres presentan mayores valores absolutos de masa, espesor de la pared y dimensiones de la cavidad del ventrículo izquierdo (VI) en todas las edades y tienen además un inicio precoz de la disfunción sistólica (124,127). Las mujeres presentan aumento del grosor de la pared del VI y de la fracción de eyección del VI, y disminución de los volúmenes sistólicos y diastólicos del VI más pronunciados con la edad que los hombres (127-129).

Hasta los 60 años de edad, los hombres experimentan una mayor disfunción endotelial y rigidez arterial en comparación con las mujeres. Antes de la menopausia, la función vascular de las mujeres es mejor que la de los hombres, pero, a partir de la etapa postmenopáusica, la rigidez arterial de las mujeres es mayor. Como consecuencia, antes de los 45 años, la HTA es más prevalente en hombres, entre los 45 y los 64 se iguala en ambos sexos y a partir de los 65 aumenta en las mujeres (130).

Las calcificaciones coronarias, el engrosamiento de las paredes carotídeas y las placas ateroscleróticas son mayores en hombres que en mujeres en jóvenes adultos y de mediana edad, pero en edades más avanzadas aumentan más en las mujeres (131).

En Europa, las ECV representan un 40 % de todas las muertes en hombres y un 49 % en mujeres, siendo la principal causa la cardiopatía isquémica y la segunda el ACV (132). Tanto en hombres como en mujeres menores de 75 años, las muertes por ECV representan el 35 %, siendo la primera causa. En hombres menores de 65 años, continúa siendo la primera causa, representando el 31 % de las muertes, sin embargo, para este rango de edad, en las mujeres las muertes por causa CV es la segunda causa, siendo un 26 % de las muertes, y la primera causa la ocupa el cáncer con un 35 % (132). Estos cambios con respecto al sexo en la tasa de mortalidad CV, pueden estar relacionados con las modificaciones en el envejecimiento CV, descrito anteriormente. En EE.UU. la tasa de mortalidad CV disminuye después de la mediana edad en hombres, y en las mujeres continúa aumentando de forma constante a lo largo de toda la vida (131).

8.2. CATEGORÍA LABORAL

El trabajo a turnos ha sido descrito como un factor de RCV. Esta relación entre el trabajo en horarios diferentes y la ECV se debe principalmente a la alteración de los ritmos circadianos, los cambios en los estilos de vida y el estrés psicosocial (133,134).

8.3. HÁBITOS TÓXICOS

8.3.1. *Tabaquismo*

El tabaco es el principal factor de riesgo, los fumadores tienen el doble de riesgo de IAM que los no fumadores. También presentan de dos a cuatro veces más riesgo de muerte súbita, por lo que una persona fumadora que tiene un infarto tiene mayor probabilidad de morir y de morir súbitamente en la primera hora (135,136). Este riesgo disminuye al abandonar el hábito (112).

El tabaquismo pasivo también aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica entre los no fumadores.

El efecto nocivo del tabaco sobre la pared del sistema CV, puede tener varias causas (137):

- El tabaco, provoca vasodilatación endotelial y una vasoconstricción de la musculatura lisa cardíaca.
- El monóxido de carbono favorece el depósito anormal de lípidos en la pared vascular.
- El tabaquismo se acompaña de una reducción de las concentraciones séricas de colesterol HDL y la APO-A1 y un aumento de los triglicéridos, colesterol total y LDL.
- Resistencia a la insulina, inducida por el tabaco.
- Los fumadores presentan mayores niveles de fibrinógeno e incremento en la adhesividad plaquetaria.
- El tabaco potencia la adhesividad de los leucocitos al endotelio, aumentando la expresión de citocinas inflamatorias como ICAM, VCAM, E-Selectina y TNF α , y reactante de fase aguda como la PCR, ésto contribuye al desarrollo de la patogenia de la aterosclerosis.
- En cada inhalación se puede aspirar entre 50 y 150 mg de nicotina, ésto conlleva a un aumento de la adrenalina circulante con elevación inmediata de la presión arterial y de las resistencias periféricas.
- La función endotelial se altera inmediatamente después de fumar un cigarrillo. En las arterias coronarias epicárdicas disminuye el flujo coronario incluso en individuos calificados como sanos, la vasoconstricción producida puede ocasionar la rotura de una placa de ateroma, la capacidad dilatadora de los vasos se encuentra progresivamente disminuida según se incrementa el número de cigarrillos consumidos, la alteración es reversible al dejar de hacerlo. Esta situación puede provocar un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio desencadenando un episodio de isquemia miocárdica en pacientes con coronariopatía establecida (138,139).

8.3.2. Alcohol

Consumir alcohol de manera crónica (60 g/día), tiene efectos perjudiciales sobre el sistema CV (140-142). El alcohol tiene efectos sobre el músculo cardíaco, aumenta la

presión arterial y altera las funciones vasculares a causa del estrés oxidativo (143). El consumo de alcohol se ha relacionado con un mayor riesgo de IAM, cardiopatía isquémica y hemorragia (144,145).

Después del tabaco y la obesidad, en EE. UU., el alcohol es la tercera causa principal de muerte prematura (146).

8.4. ANTROPOMÉTRICAS

Una persona con sobrepeso (IMC: 25-30) o con obesidad (IMC>30), se asocia a mayor probabilidad de padecer cardiopatías o ictus, ya que la obesidad aumenta la presión arterial, el riesgo de DM tipo 2, el colesterol (LDL) y los triglicéridos, reduciendo además el HDL (147-150). Otra medida relacionada con la obesidad y que también es predictivo del RCV es el perímetro abdominal, que se relaciona positivamente con el desarrollo de ECV (151,152).

8.5. CONSTANTES VITALES

Según el metaanálisis de Lewington (153), un aumento de la presión sistólica de 20 mmHg o de 10 mmHg de la presión diastólica duplica el riesgo de padecer enfermedad CV en hombres mayores de 40 años. También el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo se ha relacionado con la aparición de ECV (154).

8.6. ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR

8.6.1. Hipertensión arterial

El equipo del Framingham Heart Study (155,156), demostró que la HTA tiene una relación directa con el desarrollo de ECV. La presión arterial aumenta con la edad. Una presión arterial por encima de niveles normales incrementa el esfuerzo cardíaco y la permeabilidad endotelial, produce efectos vasoconstrictores, una mayor captación de LDL, aumenta la expresión de moléculas de adhesión de superficie a los monocitos, genera engrosamiento de la capa media, aumenta la producción de colágeno, elastina y glucosaminoglicanos favoreciendo así el crecimiento de la placa de ateroma, una mayor facilidad para la rotura de la placa y los fenómenos trombóticos (157). Esto aumenta las probabilidades de sufrir infarto, ictus e insuficiencia cardíaca, además de fallo renal.

8.6.2. *Diabetes Mellitus*

Esta enfermedad aumenta notablemente el riesgo de IAM, ACV o muerte. Los pacientes con DM tipo 2 tienen un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares (158).

También la diabetes se asocia a mayor probabilidad de hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL, HTA y obesidad. Normalmente se debe a la resistencia a la insulina y se conoce como síndrome metabólico (159).

8.6.3. *Dislipemia*

El nivel sanguíneo de colesterol depende de la edad, el sexo, el estilo de vida o la genética. El colesterol forma parte de las membranas celulares y es importante para la síntesis de hormonas. Cuando esta molécula se oxida, por ejemplo, con el humo del tabaco, se deposita en la pared íntima de las arterias, favoreciendo la formación de la placa de ateroma. Existe una relación entre los niveles de colesterol total en suero y el RCV, convirtiéndose éste en un parámetro predictivo del RCV (160,161).

El colesterol circula por la sangre unido a lipoproteínas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se encargan del transporte y entrega del colesterol a las células, incluyendo a tejidos periféricos e hígado (162). La membrana plasmática celular cuenta con receptores, que van a reconocer una parte de estas LDL, y, a través de un proceso de endocitosis, penetrarán en el citoplasma. El LDL unido al receptor será hidrolizado y formará aminoácidos y colesterol no esterificado, que es tóxico para la célula a determinadas concentraciones, por lo que este colesterol debe ser utilizado o bien convertido a ésteres de colesterol de forma que pueda ser guardado como reservorio celular de colesterol (163).

Las LDL son producidas por la lipólisis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), estas VLDL son producidas en el hígado, y su función, al igual que la de los quilomicrones, es el transporte de triglicéridos a los tejidos (164).

Las LDL, el VLDL y los quilomicrones, tienen potencial aterogénico, ya que se depositan en el endotelio vascular, penetrando en él y favoreciendo la formación de la placa. Aunque las VLDL y los quilomicrones al ser moléculas muy voluminosas no pueden penetrar, son sus restos más pequeños de lipoproteínas ricas en triglicéridos los que lo

hacen (164,165). El papel de los triglicéridos como un factor de riesgo independiente para la ECV siempre ha sido controvertido y, aunque se ha presentado alguna evidencia consistente, existen algunas dudas sobre la naturaleza independiente de esta relación (115).

El colesterol LDL, es considerado el de mayor capacidad para la formación de la placa. Por ello, los tratamientos actuales contra la dislipemia tienen como diana al LDL (166,167). Una reducción del 10 % en el colesterol sérico produce una disminución del riesgo de ECV de un 50 % a la edad de 40 años, del 40 % a los 50 años, del 30 % a los 60 años y del 20 % a los 70 años (115).

Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) juegan un papel protector de las ECV. Las HDL, tienen como componente principal ésteres de colesterol, su función más característica es la del transporte reverso del colesterol, es decir esta lipoproteína, favorece la salida de excesos de fosfolípidos y colesterol intracelular, este colesterol esterificado es transportado a los hepatocitos para su eliminación (168). Además, las HDL presentan otras propiedades muy importantes para la inhibición de la aterogénesis: inhibición de la oxidación de las LDL, favorecen la reparación y vasodilatación endotelial, tienen propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias, impiden la unión de monocitos al endotelio y reducen la expresión de moléculas de adhesión y citoquinas (169,170).

Gracias a estas propiedades de las HDL, se ha estudiado que las personas con niveles elevados de HDL tienen menos probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria y ACV (171), esta evidencia ya fue aceptada en el estudio de Framingham (172) hace muchos años. El tabaquismo, la vida sedentaria, la obesidad, y el consumo de alcohol, se relacionan con un descenso significativo de las HDL (173-176).

8.6.4. Dieta

Los principales nutrientes que se van a relacionar con el RCV son los ácidos grasos, vitaminas, minerales y fibra (177).

Los ácidos grasos saturados, tienen efecto aterogénico, debido a la reducción de la expresión del gen receptor de LDL y aumentando las concentraciones plasmáticas de las LDL. Por otro lado, los ácidos grasos poliinsaturados, reducen las concentraciones de triglicéridos, apoB-100, VLDL y LDL, además de disminuir los niveles de HbA1c (178). Por

ello, el consumo diario de ácidos grasos no debe exceder un 30 %, siendo un máximo del 10 % ácidos grasos saturados (177).

En cuanto a los minerales, el sodio tiene efectos perjudiciales sobre la presión arterial (179), por otra parte, el potasio disminuye las cifras de presión arterial (180).

Aunque los resultados de las investigaciones son poco concluyentes, las vitaminas del complejo B (B6, B12 y ácido fólico), C y E pueden resultar beneficiosas para el sistema CV (177,178). Finalmente, una mayor ingesta de fibra se asocia con un menor riesgo ECV (181).

8.6.5. *Sedentarismo*

Un estilo de vida sedentario, se relaciona con mayor riesgo de ECV (182). Algunos de los efectos del ejercicio sobre el organismo son: mejora de la sensibilidad a la insulina en diabéticos, disminuye la presión arterial, la viscosidad de la sangre, el estrés oxidativo en endotelio, corazón y cerebro, aumenta las HDL y reduce los triglicéridos, pero no tiene efectos sobre las LDL (183).

Recientemente se ha comprobado que, en ejercicios extremos de resistencia, si el corazón no es capaz de adaptarse correctamente al ejercicio, puede influir en la aparición de arritmias, aterosclerosis y muerte súbita (184).

8.7. EVENTO CARDIOVASCULAR

Los eventos cardiovasculares que pueden producirse como consecuencia de los factores de riesgo mencionados son la cardiopatía isquémica (infarto, angina o aneurisma), la enfermedad cerebrovascular (accidente isquémico) y enfermedad cardiopulmonar (trombosis o embolia) (110).

8.8. MARCADORES BIOLÓGICOS

Pearson (185), estableció una lista de los marcadores inflamatorios predictores del RCV, prevalente o incidente, pero hay que tener en cuenta que no todos son útiles en el ámbito clínico. A continuación, se describen algunos de los marcadores sanguíneos de inflamación que más importancia tienen en la práctica clínica.

8.8.1. *Moléculas de adhesión:*

Las moléculas de adhesión (MA), en el sistema circulatorio, regulan la adhesión de las plaquetas en la hemostasia, así como el tráfico de leucocitos a zonas de infección o daño tisular (inflamación). Estas moléculas intervienen además en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica, IAM o infarto cerebral, y en lesiones isquémicas (186).

Las MA se clasifican en cinco grupos principales, según sus características y funciones principales (186):

- a. **Integrinas:** son glicoproteínas, funcionan como receptores extracelulares, que transmiten la información al interior celular. Intervienen en la adhesión de leucocitos y en la adhesión de plaquetas a las membranas basales expuestas de vasos sanguíneos dañados, por lo que desempeñan un papel importante en la hemostasia y reparación de vasos. Las integrinas que regulan la agregación plaquetaria (glicoproteína IIb / IIIa), son de especial interés en patologías como la isquemia, el infarto cerebral o el IAM (187).
- b. **Inmunoglobulinas:** esta familia incluye moléculas de adhesión que se expresan por células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1) y por linfocitos T (CD2, CD4, CD8) (188). Las moléculas de adhesión intracelular-1 y -2, y moléculas de adhesión vascular-1 se unen a las integrinas de leucocitos y participan en la adhesión de los leucocitos y en la emigración a la zona de lesión vascular (189). Valores elevados de ICAM-1 y VCAM-1 se han relacionado con IAM, angina inestable y síndrome coronario agudo (190). Las MA de unión (JAM), tienen como función la regulación de la permeabilidad endotelial y epitelial, el tráfico y el reclutamiento de leucocitos durante la inflamación y la angiogénesis.
- c. **Cadherinas:** su función es el mantenimiento de la integridad tisular y la comunicación intercelular. En el sistema vascular, la VE-cadherina endotelial controla la permeabilidad vascular y es crítica para el rápido desmontaje y reagrupamiento de las uniones interendoteliales que se producen cuando los leucocitos emigran del sistema vascular (191).
- d. **Selectinas:** las principales son L-Selectina que se expresa en los leucocitos, E-Selectina expresada en células endoteliales y P-Selectina que se expresa por las

plaquetas y células endoteliales. Son clave para la interacción entre los leucocitos circulantes y las células endoteliales vasculares. Niveles elevados de E-Selectina se han relacionado con angina inestable, siendo un marcador sérico temprano de respuesta inflamatoria (190).

- e. **Glicoproteínas:** son moléculas de alto peso molecular, en las células endoteliales, estas MA actúan favoreciendo la adhesión de leucocitos.

Para Malik (192), estas MA, en concreto VCAM, ICAM y Selectinas (E y P), no añaden nada nuevo a la información ya proporcionada por los factores de riesgo clásico.

8.8.2. Citocinas

Las citocinas, son mediadores químicos, que causan una respuesta inflamatoria como resultado de una agresión tisular, su principal función es la eliminación de microorganismos invasores y tejidos lesionados e interviene en la respuesta inflamatoria de la aterosclerosis (193) (Tabla 5).

Tabla 5: Células productoras y funciones principales de las citocinas inflamatorias.

Citocinas	Células productoras	Función Principal
IL-1	Monocitos y macrófagos Neutrófilos linfocitos T y B Fibroblastos Células musculares lisas Células endoteliales	Estimula la proliferación de linfocitos T y B Aumenta la expresión del receptor IL-2 Activa las Natural Killer. Activa células endoteliales. Induce reactantes de fase aguda. Actúa como pirógeno endógeno. Tiene una gran variedad de efectos sobre el sistema nervioso central y el sistema endocrino.
IL-4	Linfocitos T (th2) Eosinófilos Basófilos	Modulación de las funciones de los macrófagos. Diferenciación de las células T. Inducción de la producción de IgE. Regulación de la adhesión endotelial. Inhibición de la producción de TNF-g, IL-1b, IL-6, ICAM-1 y NO.
IL-6	Monocitos Neutrófilos Eosinófilos Fibroblastos Hepatocitos Linfocitos T y B Células endoteliales	Induce el ciclo de células progenitoras primitivas hematopoyéticas. Estimula la maduración de megacariocitos y la producción de plaquetas. Estimula el crecimiento y maduración de linfocitos. Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda. Actúa como pirógeno endógeno.
IL-10	Macrófagos Linfocitos T y B	Suprime la actividad funcional de los macrófagos. Inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por parte de monocitos y macrófagos. Aumenta la proliferación de linfocitos B y la secreción de inmunoglobulinas.
Factor de necrosis tumoral [TNF-β]	Macrófagos Linfocitos T y B Neutrófilos Células endoteliales	Modula la expresión génica de varios factores de crecimiento, citocinas, factores de transcripción, y receptores de superficie celular. Modula las defensas del huésped. Modula el crecimiento tumoral. Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda. Pirógeno endógeno.
TNFα	Macrófagos y monocitos Linfocitos T y B Neutrófilos Células endoteliales	Modula la expresión génica de varios factores de crecimiento, citocinas, factores de transcripción, receptores de superficie celular. Modula las defensas del huésped y el crecimiento tumoral. Estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda. Pirógeno endógeno.
IFN-γ	Células T-CD8+ y CD4+ (subgrupos T 1 y T 0) Células NK	Propiedades antivirales, antiproliferativas. Estimulador de células T, NK y citotóxicas. Activa y regula la actividad funcional de monocitos y macrófagos Regulación de la inmunidad humoral. Regulación de la producción de varios componentes del complemento y de algunas proteínas de fase aguda, directa o indirectamente Regulación de la síntesis y actividad de otras citocinas, Permite al endotelio presentar antígenos.

Tabla modificada de: Garcia-Moll. 2000 (193).

8.8.3. *Reactantes de fase aguda:*

a. Fibrinógeno: es una glicoproteína circulante de alto peso molecular. Esta molécula sintetizada en el hígado, interviene en la hemostasia y reacciones inflamatorias. Su síntesis se puede aumentar hasta 4 veces por un proceso inflamatorio o infeccioso. Han sido diversos los estudios (119,194,195) que a lo largo de los años han puesto de manifiesto que la presencia de niveles elevados de fibrinógeno, se relacionan con la aparición de eventos cardiovasculares, siendo desde 1991 el primer marcador sanguíneo valorado sistemáticamente como factor de RCV (122). Al ser un reactante de fase aguda se ha correlacionado con la formación de la placa aterosclerótica, debido a que interviene en la regulación de la proliferación, quimiotaxis y adhesión celular, aumenta la vasoconstricción en zonas de lesión de la pared vascular, estimula la agregación plaquetaria y aumenta la viscosidad de la sangre (196). El fibrinógeno debe ser analizado rápidamente y debe conservarse en medio frío ya que se trata de un compuesto muy inestable a temperatura ambiente.

El tabaco, la edad, el IMC y los anticonceptivos aumentan los niveles de fibrinógeno (197-199).

b. Amiloide A: el amiloide sérico A, es el componente principal de las placas amiloideas secundarias. Concentraciones elevadas se asocian con angina inestable o IAM. Su disponibilidad en un análisis es muy baja.

c. Proteína C reactiva (PCR): los hepatocitos son los encargados de sintetizar este biomarcador, como respuesta a la interleucina 1, 6 y TNF. Esta molécula es segregada en la fase aguda de los procesos inflamatorios (121,195).

Comenzó a estudiarse hacia 1930 (200), y era definida como un marcador de procesos inflamatorios inespecíficos como enfermedades infecciosas, autoinmunes y cáncer. Sus niveles séricos pueden aumentar hasta más de 100 veces con la presencia de un proceso inflamatorio sistémico (201).

La PCR puede actuar poniendo en marcha el Factor de transcripción nuclear Kappa B que estimula los procesos inflamatorios (112):

- Aumenta la producción de entotelina.
- Puede inducir la expresión de moléculas de adhesión endotelial.
- Estimula la producción de proteínas quimiotácticas de monocitos.
- Disminuye la síntesis del óxido nítrico.
- Capacita el depósito de las LDL en los macrófagos.
- Activa las metaloproteinasas.
- Favorece la inhibición de la fibrinólisis.

Con el paso de los años, gracias al desarrollo de los análisis ultrasensibles, apareció la PCR de alta sensibilidad (PCRs), la cual se mide en un intervalo de 0,1 mg/dl a 10 mg/dl que es lo que la diferencia de la PCR. Esta PCR se ha demostrado que tiene relación directa con la aparición de IAM, ACV y artropatía periférica, y que por tanto puede utilizarse como marcador de RCV (202,203). También niveles elevados de PCRs se han relacionado con el tabaquismo, diabetes, HTA y dislipemia (121,195).

Además, es el marcador más estable tanto a temperatura ambiente como refrigerada, y su determinación es de las más asequibles (204).

8.8.4. Recuento leucocitario:

El recuento leucocitario es un marcador inflamatorio, pero su uso está limitado, debido a que no se trata de un marcador específico del RCV. Aun así, no deja de ser un factor predictor de RCV (205).

Algunos de estos marcadores biológicos pueden presentar algún problema, en cuanto a la disponibilidad de la medición, la estabilidad de la muestra, el establecimiento de puntos de corte y la precisión (185).

8.8.5. Otros marcadores inflamatorios:

- a. Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** es un marcador que ayuda a calcular el promedio de glucosa sanguínea en los últimos 2-3 meses. Cada punto de aumento en esta hemoglobina, puede conllevar un aumento de hasta un 18 % en la tasa de evento CV y de hasta un 30 % en la de evento microvascular (206).

b. Homocisteína: es un aminoácido, que en un 70 %, aproximadamente, circula ligado a proteínas (principalmente albúmina) por el torrente circulatorio y en un 30 % oxidado o libre (207). La homocisteína es estable en el suero, pero dada la cantidad de factores que influyen en su concentración ha costado definir bien cuáles son sus concentraciones normales. Algunos de estos factores son: el tabaquismo, el café, la deficiencia de vitaminas B2, B6, B12 o folatos (ya que éstas intervienen en su metabolismo), la edad, el sexo, la genética y algunos fármacos (208).

La homocisteína tiene un efecto nocivo sobre el endotelio, promueve el estrés oxidativo y tiene actividad protrombótica, por tanto, niveles elevados de este aminoácido se consideran un factor de riesgo para la formación de placas ateroscleróticas (209).

c. Marcadores lipídicos: además de la importancia de las lipoproteínas HDL y LDL en el desarrollo de la placa de ateroma, existen otras lipoproteínas que también van a intervenir en la patología CV:

- **Lipoproteína (a) o Lp (a):** es una molécula lipoprotéica, variante genética del LDL con un antígeno (a). Está formada por una partícula de LDL unida con una apolipoproteína B100 (APO-B100) y a una proteína adicional, apolipoproteína (a), unidas mediante un enlace disulfuro (210).

Cuando esta partícula se acumula en la placa de ateroma, se unen a los macrófagos, convirtiéndolos en células espumosas, liberando citocinas, estimulando la formación de células lisas musculares en la pared arterial, favoreciendo de este modo la trombosis y dificultando la fibrinólisis (112,211).

- **Apolipoproteínas:** forman parte de las partículas lipoprotéicas. La APO-A1 es la principal proteína estructural de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y se encarga del transporte reverso del colesterol (212).

La APO-B100 es la proteína estructural de las lipoproteínas aterogénicas: VLDL, IDL o LDL. Estas APO-B100 transportan el colesterol hacia los tejidos periféricos (213).

Tanto la APO-B100 como la APO-A1 son predictoras independientes de RCV, que superan a las mediciones lipídicas convencionales (214).

8.9. MARCADORES FUNCIONALES

La EPOC es una enfermedad que se caracteriza por la obstrucción crónica del flujo aéreo de forma progresiva y parcialmente reversible. Se asocia a una reacción inflamatoria pulmonar persistente reversible, que afecta a las vías respiratorias, alvéolos y a la circulación pulmonar. Esta reacción puede ir acompañada de síntomas como tos, disnea y expectoración, exacerbaciones, efectos extra-pulmonares (músculo esquelético, grasa corporal, etc.) y comorbilidad (215).

En España, la prevalencia de EPOC es del 10,2 %, 3 veces más prevalente en hombres. Además esta prevalencia aumenta con la edad y el consumo de cigarrillos (216).

El tabaquismo es el principal factor de riesgo para la EPOC, es un hecho que se postuló hace décadas (217) y se continúa manteniendo (218-221). Esta relación es dosis-dependiente. El humo del tabaco, al estar en el ambiente, no sólo afecta a la persona que fuma, también repercute a todo el que está alrededor. Aunque, los daños producidos por el tabaquismo pasivo son inferiores a los de su consumo directo, son diversos los estudios que relacionan el tabaquismo pasivo con un mayor riesgo de EPOC (222-225). Otros factores que se relacionan con la EPOC, aunque en menor medida que el tabaco, son las infecciones respiratorias y la contaminación ambiental y laboral (221).

Cuando un agente nocivo, como el humo del tabaco, es inhalado, se produce un proceso inflamatorio. Si esta situación se mantiene dará lugar a una inflamación crónica que tiene como resultado el engrosamiento de la pared bronquial, disminuyendo su calibre, y la destrucción alveolar, con agrandamiento de los espacios aéreos y pérdida de los anclajes bronquiales. Las consecuencias funcionales son la obstrucción al flujo aéreo, el colapso respiratorio del árbol bronquial y la pérdida del retroceso elástico (215).

8.9.1. *Respuesta inflamatoria pulmonar de la EPOC*

Como principal causa de la EPOC, el humo del tabaco va a desempeñar un papel importante en su fisiopatología. Este humo va a generar en el aparato respiratorio una respuesta inflamatoria. Respuesta que, al principio, será mediada por la inmunidad innata.

Después, esta respuesta inespecífica, es estimulada por la liberación de diferentes mediadores químicos, potenciándose así la inflamación, de modo que se va a activar la inmunidad adquirida, mediada por la participación de linfocitos que actuarán como barrera física contra la propagación de la lesión y favorecer así la reparación del tejido pulmonar dañado. Cuando se rompe el equilibrio entre el proceso lesivo-inflamatorio y la reparación, aparecen los cambios morfofuncionales propios de la EPOC (226,227).

- a. **Estrés oxidativo:** los compuestos químicos que contiene el tabaco poseen altas concentraciones de oxidantes y radicales libres, que son los responsables de generar una respuesta inflamatoria. Además, las células inflamatorias activadas por el tabaco liberan también oxidantes. Por tanto, el tabaco causa un daño en el epitelio pulmonar por dos vías: directa debido a sus agentes oxidantes e indirecta por la respuesta inflamatoria (70).

La primera barrera protectora del organismo es el fluido de revestimiento entre las células epiteliales y el ambiente externo, que contiene antioxidantes (228). Los componentes del tabaco atraviesan esta barrera defensiva dañando el epitelio por un aumento de la permeabilidad, que facilita el paso de sustancias tóxicas al intersticio pulmonar y produciéndose un estrés oxidativo al romperse el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes (229,230).

- b. **Respuesta inmune innata:** la exposición a agentes ambientales o a productos derivados del estrés oxidativo puede liberar autoantígenos, modificar proteínas, dañar mitocondrias y liberar el ADN de las células apoptóticas. Estos productos son reconocidos por el sistema inmune como antígenos extraños, desencadenándose así una respuesta inmunitaria inespecífica (231). Necesitan la participación de los TLR (toll-like receptors), que reconocen los patrones moleculares expuestos por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, major histocompatibility complex) (232,233). Finalmente, las células epiteliales producen mediadores inflamatorios; esto desencadena una respuesta inflamatoria en la que macrófagos y células dendríticas liberarán citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, activando así el sistema inmune adaptativo (respuesta específica) (234).

c. Mediadores inflamatorios: los mediadores que participan en el proceso inflamatorio de la EPOC son principalmente citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (Tabla 6):

Tabla 6. Principales mediadores de la respuesta inmune en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Mediador	Células productoras	Función Principal
Citocinas		
TNF- α	Macrófagos y células epiteliales	Central en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria
IL-1 β	Macrófagos y células epiteliales	Favorece la secreción de quimiocinas
INF- γ	LT CD4+	Activa vías de proteólisis
IP-10	LT CD8+	Amplificar la señal inflamatoria
MIG	LT CD8+	Amplificar la señal inflamatoria
IL-6	Células epiteliales	Interviene en la expansión de las células Th2 y Th17
IL-17 α , IL-17F	LT CD4+	Participa en la liberación de quimiocinas de neutrófilos Incrementa la expresión de genes relacionados con las mucinas
Quimiocinas		
MCP-1	Macrófagos y células epiteliales	Reclutamiento de monocitos circulantes a través de la barrera endotelial y epitelial
MIP-1 α	Macrófagos y células epiteliales	Reclutamiento de monocitos circulantes a través de la barrera endotelial y epitelial
IL-8	Macrófagos y células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos
L TB	Macrófagos y células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos
4 GRO α	Células epiteliales	Quimiotaxis de neutrófilos
N-aPGP, PGP	Quimiotaxis de neutrófilos	
Factores de crecimiento		
CS-CSF	Macrófagos	Implicado en la supervivencia de neutrófilos y macrófagos
TGF- β	Células epiteliales	Favorece la proliferación de fibroblastos Incrementa la síntesis de colágeno
EGF	Células epiteliales	Secreción de mucus

Tabla modificada de Puerto-Nevaldo L. 2010 (227).

También hay que destacar un último grupo de mediadores, las proteasas, que van a intervenir en el remodelado, en la inflamación y en la progresión de la enfermedad (235,236).

d. Respuesta inmune adaptativa: el proceso inmune adaptativo, necesita el reconocimiento de antígenos que no son propios por los TLR. Como hemos visto anteriormente, en la respuesta innata, se van a liberar los productos de desecho, que causan daño tisular y van a dar lugar a la activación de la respuesta inmune adaptativa. Los antígenos son presentados a los linfocitos T, éstos se comienzan

a diferenciar en linfocitos T cooperadores CD4+ tipo 1 (Th1), que, a su vez, producen interferón. Las células lesionadas de personas fumadoras son absorbidas por las células dendríticas y presentadas a los linfocitos T citotóxicos CD8+. Los linfocitos T CD4 y CD8 son muy importantes en la patogenia de la EPOC, y están muy presentes en el parénquima de fumadores con EPOC (227).

El reclutamiento y la activación de las células inflamatorias, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ y linfocitos B progresan a medida que empeora la EPOC (237).

El proceso inflamatorio de la EPOC incluye gran número de linfocitos T Th 1 oligoclonales activados, linfocitos B y linfocitos T CD8+, que persisten durante años incluso después de cesar el consumo de tabaco (238-240). Esto sugiere un proceso de autoperpetuación característico de las enfermedades autoinmunes. La literatura reporta que puede existir un proceso autoinmune en el desarrollo de la EPOC (227).

- e. **Remodelado:** todos estos procesos inflamatorios van a producir una remodelación de las vías respiratorias y de los alveolos que engrosan su pared, reduciendo su diámetro y aumentando la resistencia al flujo aéreo, además hay destrucción alveolar y agrandamiento de los espacios aéreos (227). También, la afluencia de neutrófilos y linfocitos T CD8+ al pulmón, favorece la apoptosis (241).

El estrés oxidativo, se correlaciona con niveles bajos de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) en los pulmones de los pacientes con EPOC. Este factor de crecimiento abunda en el pulmón sano, y favorece la proliferación de células endoteliales, sin embargo, su bloqueo da lugar a muerte celular por apoptosis (242).

La exposición crónica al humo del tabaco causa estrés oxidativo y apoptosis de células del epitelio alveolar, que, a su vez, altera el mantenimiento del endotelio capilar dependiente de VEGF, lo cual parece ser un punto clave en el desarrollo de EPOC en fumadores, debido a que éstos sujetos presentan un descenso de este factor de crecimiento (70).

Por otro lado, el humo del tabaco actúa sobre los mecanismos de liberación de moco bronquial, la consecuencia es la alteración del sistema mucociliar, con lo que aumenta la cantidad y viscosidad del moco, dificultando su liberación, favoreciendo la obstrucción aérea y la colonización bacteriana (70).

La respuesta inflamatoria pulmonar lleva asociada una respuesta inflamatoria sistémica, esto provoca una disfunción endotelial y la alteración de la vasodilatación, lo cual favorece la aparición de enfermedad CV en pacientes con EPOC (243,244).

8.9.2. EPOC e inflamación sistémica

La reacción inflamatoria pulmonar que se ha descrito, va a producir un aumento del infiltrado celular (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T, citocinas proinflamatorias) y un aumento del estrés oxidativo provocado por el humo del tabaco (245). Se ha observado que, a nivel sanguíneo, en pacientes con EPOC, también existe un aumento de células inflamatorias, citocinas y estrés oxidativo, de ahí la relación de esta enfermedad con la afectación sistémica (246).

Algunos marcadores inflamatorios sistémicos como son la PCR, el fibrinógeno, los leucocitos, el TNF- α o las IL-6 e IL-8, se han relacionado con la EPOC (247).

La causa de esta inflamación puede deberse al tabaco y dado que tiene su repercusión sobre el sistema CV, podría participar, por sí solo, en el proceso de inflamación sistémica de pacientes con EPOC (248).

Por otra parte, aunque no está muy claro, la inflamación pulmonar puede desencadenar una posterior inflamación sistémica (227). Además, la EPOC se ha relacionado con otro tipo de patologías sistémicas como la ECV (249).

Por todo ello, es importante abordar esta patología no sólo desde el punto de vista pulmonar, sino también teniendo en cuenta sus repercusiones sistémicas.

8.9.3. Prueba funcional. Espirometría

La respiración es un complejo mecanismo que requiere de tres procesos fundamentales: ventilación pulmonar, difusión de los gases y transporte de los mismos desde y hasta la célula. Además, para un correcto funcionamiento, precisa de una regulación neurológica.

La espirometría es una técnica diagnóstica que permite conocer la ventilación pulmonar. Podemos medir los flujos y volúmenes respiratorios que nos sirven para diagnosticar y realizar el seguimiento de patologías respiratorias como asma o EPOC. Esta prueba se engloba dentro de las llamadas pruebas de función pulmonar y puede ser simple o forzada.

Esta técnica no sólo es válida para el diagnóstico y monitorización de enfermedades respiratorias, además tiene otras aplicaciones (250). Para Ferguson (251), el éxito del abandono del hábito tabáquico puede estar influenciado por la determinación de la edad pulmonar. También la espirometría puede determinar el riesgo de mortalidad CV, ya que existe mayor incidencia de ECV en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva, y el cáncer de pulmón (252-254).

a. Indicaciones y contraindicaciones de la espirometría:

Las indicaciones y contraindicaciones para la realización de espirometrías se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Indicaciones y contraindicaciones de la espirometría.

INDICACIONES
<p>Diagnósticas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar síntomas o signos respiratorios. 2. Medir el efecto de la enfermedad sobre la función pulmonar. 3. Cribado de sujetos en riesgo de enfermedad pulmonar, principalmente: <ul style="list-style-type: none"> • Fumadores > de 35 años y al menos 10 paquetes-año. • Persistencia de síntomas respiratorios. • Exposición laboral u ocupacional a sustancias tóxicas que causan afectación respiratoria. 4. Evaluación del riesgo de procedimientos quirúrgicos, especialmente torácicos o abdominales altos. 5. Estimación de gravedad y pronóstico en enfermedades respiratorias o de otros órganos que afecten a la función respiratoria. 6. Valoración del estado de salud antes del inicio de programas de actividad física intensa. 7. Examen físico rutinario. <p>Monitorización</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar el efecto de intervenciones terapéuticas. 2. Monitorización del curso de enfermedades que afecten a la función pulmonar. 3. Monitorización de personas expuestas a sustancias potencialmente tóxicas para los pulmones, incluyendo fármacos. <p>Evaluación del deterioro/discapacidad</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Programas de rehabilitación. 2. Evaluar una disfunción por seguro médico y valoraciones legales. <p>Salud Pública</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estudios epidemiológicos. 2. Generación de ecuaciones de referencia. 3. Investigación.
CONTRAINDICACIONES
<p>Absolutas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inestabilidad hemodinámica. 2. Embolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado). 3. Neumotórax reciente (2 semanas tras la reexpansión). 4. Hemoptisis aguda. 5. Infecciones respiratorias activas (tuberculosis, norovirus, influenza). 6. IAM <7 días. 7. Angina inestable. 8. Aneurisma de la aorta torácica que ha crecido o es de gran tamaño (> 6 cm). 9. Hipertensión intracraneal. 10. Desprendimiento agudo de retina. <p>Relativas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niños < de 5-6 años. 2. Pacientes confusos o demenciados. 3. Cirugía abdominal, torácica, cerebral, ocular u otorrinolaringológica reciente. 4. Diarrea o vómitos agudos, estados nauseosos. 5. Crisis hipertensiva. 6. Problemas bucales o faciales que dificulten la colocación y la sujeción de la boquilla.

Tabla modificada de García-Río F. 2013 (250).

b. La espirometría simple:

Tras una inspiración máxima, el paciente expulsa todo el aire de sus pulmones durante el tiempo que necesite para ello (volúmenes estáticos), obteniendo los siguientes parámetros (255):

- **Volumen normal, volumen corriente o volumen tidal (Vt ó VC):** es el volumen de aire inspirado o espirado en cada ciclo respiratorio (aprox. 500 ml).
- **Volumen de reserva inspiratoria (VRI):** corresponde al máximo volumen inspirado a partir del volumen corriente, es decir la cantidad de aire adicional que puede inspirarse desde el final de una inspiración tranquila (aprox. 3.000 ml).
- **Volumen de reserva espiratoria (VRE):** corresponde al máximo volumen espiratorio a partir del volumen corriente, es decir la cantidad de aire adicional que puede espirarse a partir del nivel de reposo o fin de espiración (aprox. 1.100 ml).
- **Volumen residual (VR):** es el volumen de aire que queda tras una espiración forzada. No se puede determinar con una espirometría, por tanto, sería preciso utilizar una técnica de dilución de gases o una plestimografía corporal (aprox. 1.200 ml).

En ocasiones es deseable considerar juntos dos o más volúmenes. Estas combinaciones de volúmenes es lo que conocemos por capacidades pulmonares.

- **Capacidad vital (CV):** es la máxima cantidad de aire que puede expulsar una persona después de una inspiración máxima ($V_t + VRE + VRI$) (aprox. 4.600 ml).
- **Capacidad pulmonar total (TLC o CPT):** es la suma de la capacidad vital y el volumen residual ($CV+VR$) (aprox. 5.800 ml).

c. La espirometría forzada

Tras una inspiración máxima, el paciente expulsa todo el aire que sea capaz, en el menor tiempo posible.

Se utiliza para la valoración de diversas patologías respiratorias, ya que una vez alcanzada una capacidad vital forzada adecuada, el flujo va a depender de la presión elástica y de la resistencia de la vía aérea. No dependerá por tanto del esfuerzo del sujeto. Nos aporta entre otros los siguientes flujos y volúmenes (255,256):

- o **Capacidad vital forzada (FVC):** volumen espirado durante una espiración lo más forzada y completa posible a partir de una inspiración máxima. Su valor normal es >80 % de su valor de referencia.
- o **Volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV₁):** es el volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada. Su valor normal es >80 % de su valor de referencia.
- o **Relación FEV₁/FVC:** indica el porcentaje del volumen total espirado que lo hace en el primer segundo. Su valor normal es >70 %.
- o **Flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% (FEF_{25-75%}):** expresa la relación entre el volumen espirado en el 25 % y el 75 % de la FVC y el tiempo que se tarda en hacerlo. Su alteración suele expresar patología de las pequeñas vías aéreas. Su valor normal es >60 % de su valor de referencia.
- o **Flujo espiratorio máximo (Peak Espiratory Flow, PEF):** cantidad máxima de aire que puede exhalarse por segundo en una espiración forzada. Es un marcador útil en el diagnóstico de asma y en las crisis asmáticas. Su valor normal es >80 % de su valor de referencia.

8.9.4. Interpretación de la espirometría

En primer lugar, se debe revisar la gráfica para observar el trazado de flujo/volumen con el bucle completo (Figura 5). Esta gráfica tiene que tener un inicio con una deflexión neta y brusca; el curso será una concavidad hacia arriba, suave y sin rectificaciones, y el final mostrará una forma asintótica, no perpendicular o brusca y su duración debe ser superior a 6 segundos (257).

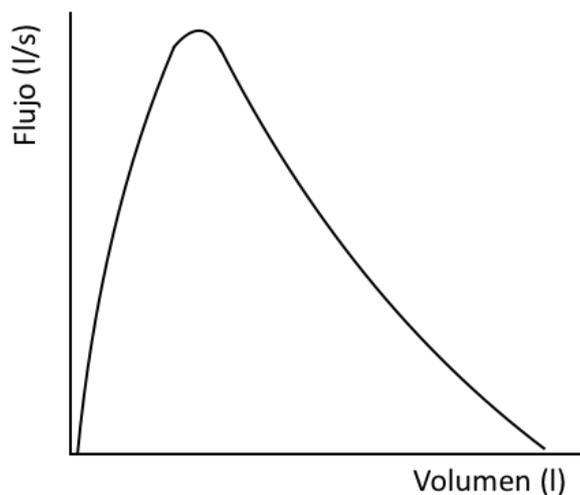


Figura 5. Curva flujo/volumen.

En segundo lugar, se procede a la lectura de las variables. Existen 3 columnas: en la primera se anotan los valores teóricos o de referencia para cada variable; en la segunda, los valores reales obtenidos por el paciente, y en la tercera, el porcentaje de los valores medios en relación con los de referencia.

Para interpretar los resultados, primero comprobamos el valor de la relación FEV_1/FVC . Si ésta es inferior al 70 % se puede valorar la presencia de obstrucción. A continuación, debemos comprobar si la FVC está por encima o por debajo del 80 % de su valor teórico, por si hubiera restricción asociada y, finalmente, el valor del FEV_1 , que permite graduar el grado de obstrucción como se observa en la Tabla 8:

Tabla 8. Patrones espirométricos.

	FEV_1/FVC	FVC	FEV_1
Obstructivo	Disminuido	Normal	Disminuido
Restrictivo	Normal	Disminuido	Normal o disminuido
Mixto	Disminuido	Disminuido	Disminuido

Se considera obstrucción cuando el FEV_1/FVC es $<70\%$.

Tabla modificada de Cimas. 2011 (255).

La **obstrucción o limitación del flujo aéreo** es el trastorno que con más frecuencia se da en la espirometría (257). Se define como la reducción desproporcionada del flujo aéreo máximo en relación con el volumen máximo que el paciente puede desplazar, y viene dado por la disminución del cociente FEV_1/FVC .

Las limitaciones ventilatorias obstructivas se caracterizan por la afectación de las tasas volumen/tiempo y de las relaciones flujo/volumen, pudiendo estar normales o con una ligera alteración de los volúmenes en las primeras fases. En la curva de volumen/tiempo podemos observar una disminución de la pendiente y una prolongación de la espiración,

y en la curva de flujo/volumen una concavidad de la parte descendente y disminución de los valores de los flujos.

Los patrones obstructivos, se presentan con un cociente FEV₁/FVC por debajo del 70 %; un FEV₁ por debajo del 80 %, un FEF₂₅₋₇₅ % disminuido, un PEF reducido o normal, un VC normal o un poco disminuido y una FVC, normal o moderadamente disminuida (256).

Por tanto, la obstrucción determina el enlentecimiento de la salida de aire, por lo que en el primer segundo (FEV₁) saldrá menos aire que en condiciones normales, pero terminará saliendo todo el aire, por lo que la FVC será normal y la relación entre ambos, FEV₁/FVC, estará descendida.

Para cuantificar la gravedad de las alteraciones ventilatorias obstructivas crónicas las diferentes sociedades médicas respiratorias toman como referencia la escala *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) (Tabla 9). Se considera que hay obstrucción al flujo aéreo cuando el FEV₁/FVC es inferior a 70 % tras la administración de un broncodilatador. El valor de FEV₁, no solamente es fundamental para determinar el diagnóstico de obstrucción, sino también para definir el grado de ésta (258-261):

Tabla 9. Clasificación de gravedad del trastorno obstructivo (GOLD).

Grado EPOC*	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
FEV₁ (% teórico)	≥ 80%	79-50%	30-49%	<30

*FEV₁/FVC<70%.

Los defectos **ventilatorios restrictivos** (255), se caracterizan por la disminución de la capacidad pulmonar total. Es decir, observaremos en la espirometría principalmente una disminución de FVC, el FEV₁ puede ser normal o disminuido y el cociente FEV₁/FVC normal o alto, si hay un descenso de FCV y FEV₁ este cociente no se altera, pero si FVC desciende más, este aumentará (256). Además, podemos encontrar un PEF y FEF₂₅₋₇₅% normal o ligeramente disminuido. Este tipo de trastorno se puede clasificar como se muestra en la Tabla 10:

Tabla 10. Clasificación de los trastornos restrictivos.

	FVC				
	Leve	Moderado	Moderadamente grave	Grave	Muy grave
SEPAR*	65-79 %	50-65%		35-49 %	<35 %
ATS/ERS†	70- 80 %	60-69 %	50-59 %	335-49 %	<35%

*SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2013 (256).

†ATS: American Thoracic Society/ERS: European Respiratory Society. 2007 (262).

Las alteraciones **ventilatorias mixtas** se caracterizan por una disminución del cociente FEV_1/FVC y de la FVC y el FEV_1 . La curva flujo/volumen y volumen/tiempo tiene una forma mixta entre los trastornos obstructivos y restrictivos.

El tabaquismo ha sido demostrado ampliamente como un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC. Fletcher (263), en 1976, demostró cómo en los fumadores había una clara disminución del FEV_1 que se correlacionaba directamente con el número de cigarrillos consumidos. Además, las personas que dejaron de fumar mostraron una disminución en el ritmo de caída del FEV_1 , aunque no recuperaron los valores del FEV_1 de partida (Figura 6).

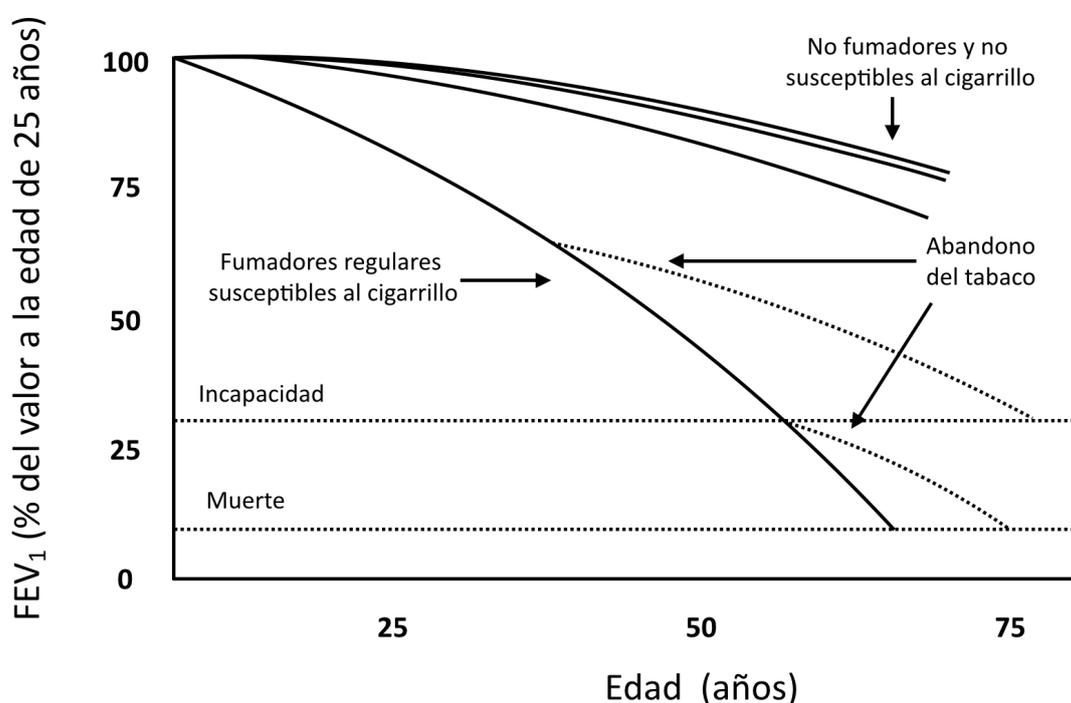


Figura 6. Relación del FEV_1 , tabaquismo y edad.

Modificada de Fletcher CJ. 1977 (263).

En el estudio transversal “The MESA Lung Study” (264) realizado a 3.528 sujetos, se demostró como el número de cigarrillos/año se relacionó con los niveles del FEV_1 y del FEV_1/FVC decrecientes, por tanto, estos sujetos tenían un mayor riesgo de obstrucción del flujo aéreo. También la edad, el sexo y la raza, pueden influir en el descenso del FEV_1 y la FVC (265). Como era de esperar los valores predictivos del FEV_1 y de la FVC disminuyeron con la edad. Este descenso del FEV_1 y de la FVC es variable para individuos de raza blanca y negra, y mayor en hombres. Estos descensos son más marcados en fumadores que en no fumadores o exfumadores.

Esta disminución del flujo aéreo, en los fumadores, es compatible con el desarrollo de la EPOC, por ello la espirometría es usada como diagnóstico de la EPOC y ayuda a la predicción de la morbimortalidad CV (265).

Por otro lado, la espirometría, no es sólo un método que sirva únicamente para el diagnóstico de patologías respiratorias. Morris y Temple en 1985 (266), plantearon el concepto de edad pulmonar. Para ello elaboraron una serie de fórmulas a través de ecuaciones de regresión lineal, que contemplan el sexo, la altura y los parámetros de espirometría de la FVC, el FEV₁, el PEF₂₀₀₋₁₂₀₀ y el FEF_{25-75%} (Tabla 11). Mediante este método buscaban demostrar el deterioro ventilatorio que experimentan los fumadores con respecto a sujetos no fumadores, y que sirviera de herramienta motivacional en el abandono del tabaco. Más recientemente investigadores como Parkes (267), han realizado estudios experimentales donde se analizaba si influía o no la estimación de la edad pulmonar en un sujeto a la hora de abandonar el hábito. En sus resultados hubo una deshabituación mayor en el grupo experimental, el cual, sí conocía su edad pulmonar.

Tabla 11. Ecuaciones para la estimación de la edad pulmonar.

EDAD PULMONAR =	
Hombre	
FVC (litros)	$(5,290 \times \text{Alt}) - (40,000 \times \text{FVC}) - 169,664$
FEV ₁ (litros)	$(2,870 \times \text{Alt}) - (31,250 \times \text{FEV}_1) - 39,375$
PEF ₂₀₀₋₁₂₀₀ (litros/seg)	$(2,319 \times \text{Alt}) - (21,277 \times \text{PEF}_{200-1200}) + 42,766$
FEF _{25-75%} (litros/seg)	$(1,044 \times \text{Alt}) - (22,222 \times \text{FEF}_{25-75\%}) + 55,844$
Mujer	
FVC (litros)	$(4,792 \times \text{Alt}) - (41,667 \times \text{FVC}) - 118,833$
FEV ₁ (litros)	$(3,560 \times \text{Alt}) - (40,000 \times \text{FEV}_1) - 77,280$
PEF ₂₀₀₋₁₂₀₀ (litros/seg)	$(4,028 \times \text{Alt}) - (27,778 \times \text{PEF}_{200-1200}) - 70,333$
FEF _{25-75%} (litros/seg)	$(2,000 \times \text{Alt}) - (33,333 \times \text{FEF}_{25-75\%}) + 18,367$

Tabla modificada de Morris JF. 1985 (266).

Alt: altura en pulgadas.

Por otro lado, existen revisiones donde no queda del todo claro si métodos como la determinación de la edad pulmonar o la detección de la placa carotídea, tienen un efecto significativo en intervenciones de deshabituación tabáquica, si lo comparamos con el tratamiento convencional (268).

8.10. MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN

El término aterosclerosis deriva del griego *atheros* (pulpa, papila) y *esclerosis* (endurecimiento). Es un proceso inflamatorio crónico que se caracteriza por la infiltración y acumulación de lípidos en las paredes de las arterias, que con el tiempo formarán la placa de ateroma, el crecimiento de esta placa obstruye paulatinamente la luz de los vasos (269).

Hace algún tiempo, esta patología se consideraba como un proceso evolutivo degenerativo de las arterias. Actualmente se conoce que es un proceso multifactorial que está condicionado genéticamente y por los factores de RCV, como el tabaco, la HTA, la diabetes y la dislipemia.

8.10.1. Fisiopatología de la aterosclerosis.

La inflamación aguda se caracteriza por la acumulación de neutrófilos. Si esta inflamación queda localmente confinada dará lugar a una lesión menor. Pero si la inflamación avanza se producirá una reacción generalizada denominada “respuesta en fase aguda”, esta respuesta cederá al finalizar el estímulo nocivo (193).

Si el estímulo se mantiene o se repite continuamente, aparecerá una inflamación crónica, que puede destruir el tejido o causar una pérdida de funcionalidad.

En el proceso ateroesclerótico se produce una inflamación, esta inflamación se da en respuesta al daño endotelial, y se produce en todos los estadios de inicio, crecimiento y complicación de la placa ateroesclerótica.

Las citocinas son producidas por el propio sistema CV y éstas actúan contra él. Durante el proceso inflamatorio, las células y mediadores solubles, accederán a la lesión abandonando el torrente circulatorio. La inflamación sistémica (leucocitos) induce la respuesta inflamatoria a través de la adhesión de monocitos a las células endoteliales. Los factores de riesgo tradicionales dan lugar a una serie de estímulos nocivos que provocan la liberación de dichos leucocitos (185). El endotelio, estimulado por las citocinas, libera glicoproteínas de adhesión en su superficie, aumentando así la expresión de moléculas de adhesión. Las células endoteliales activadas producen citocinas tipo interleucinas IL-1 ó IL-6, que son mediadores vasoactivos. Las MA incluyen la familia de las selectinas (E y P) y la familia de las inmunoglobulinas (platelet-

endothelial cell adhesion molecule-1 [PECAM-1], ICAM-1 y VCAM-1) (270). Cuando estas glicoproteínas se expresan en la superficie de las células endoteliales, son reconocidas por integrinas presentes en la superficie de monocitos y linfocitos T. Después los monocitos y linfocitos T migran al interior de la pared vascular. En este proceso, intervienen moléculas reguladoras de crecimiento y sustancias quimioactivas liberadas por las células endoteliales (193).

Si continúa progresando la inflamación, los monocitos alcanzan el espacio subintimal y la capa media arterial, transformándose aquí en macrófagos. Se ve favorecida así una acumulación de lípidos en el interior de la pared de la arteria, además de una liberación de nuevos factores de crecimiento y citocinas. Las citocinas aumentan la producción de radicales libres, enzimas endoteliales y macrófagos, que contribuyen a la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Estas LDL son absorbidas por los macrófagos generando la morfología típica de célula espumosa o estría grasa, propia de la lesión aterosclerótica. Los macrófagos activados liberan citocinas proinflamatorias, que van a inducir la generación de interferón en los linfocitos T (193).

Las citocinas y los factores de crecimiento intervienen en la síntesis de colágeno, en el casquete fibroso de la placa. Por otro lado, Los linfocitos T producen interferón que altera la síntesis de colágeno de las células musculares lisas inhibiendo su proliferación. Esto provoca un desequilibrio entre síntesis y degradación de los componentes de la matriz, en las zonas con inflamación activa en las placas ateroscleróticas, generando zonas vulnerables en la placa que debilitan el casquete fibroso. Finalmente, la placa se fisurará en sus zonas vulnerables rompiéndose y favoreciendo la aparición de trombos (193).

8.10.2. Clasificación de las lesiones ateroscleróticas.

En 1992 Fuster (271), propuso desde un punto de vista fisiopatológico, una clasificación de la progresión de las lesiones ateroscleróticas coronarias agudas, esta clasificación constaba de 5 fases y 3 tipos de lesiones.

a. Clasificación de Fuster (271):

- **Fase 1** → *Progresión lenta* (Tipos I-III): asintomática, se suele encontrar en menores de 30 años y puede evolucionar en varios años.

- **Fase 2** → *Ateroma, Lesión inestable* (Tipos IV-Va): aparece entre los 30 y 40 años. Existe una placa que no tiene por qué ser estenosante, pero sí tener un alto contenido de lípidos y, por tanto, presentar tendencia a la rotura, pudiendo evolucionar a la fase aguda 3 ó 4.
- **Fase 3** → *Lesión aguda complicada no oclusiva* (Tipo V): aparece entre los 40 y 60 años. Progresa rápidamente. Clínicamente se puede manifestar como una angina de pecho, debido a la rotura o fisura de la placa de ateroma, no es una lesión estenosante grave, y conduce a la formación de un trombo mural, pudiendo ocluir la arteria de forma total o evolucionar hacia la fase 5.
- **Fase 4** → *Lesión aguda complicada trombótica oclusiva* (Tipo VI): aparece a la misma edad que la fase 3. Desencadena síndromes agudos coronarios en forma de IAM, angina inestable o muerte súbita isquémica. Si el trombo sufre lisis, evoluciona a la fase 5.
- **Fase 5** → *Lesiones estenosantes o fibrosas* (Tipo Vb-Vc): aparece a partir de los 50. Clínicamente se manifiesta como una angina estable, ya que es una lesión pasiva estable. Puede evolucionar a lesiones con estenosis oclusivas. Debido a la estenosis importante precedente y a los vasos colaterales inducidos por la isquemia crónica, la oclusión original puede ser silenciosa o sin clínica manifiesta.

El comité de lesiones vasculares de la Asociación Americana del Corazón (AHA), define cada una de estas fases por una serie de características morfológicas, a través de estudios previos de Stary (272), elaborando así, una clasificación de lesiones ateroescleróticas en función de su composición y estructura histológica. Esta clasificación constaba de 6 tipos de lesiones, pero fue ampliada posteriormente a 8 tipos (273). (Ver Figura 3).

b. Clasificación Stary (AHA) (272):

- **Lesión de tipo I** → *Lesión inicial*: son cambios de comienzo y mínimos que no aumentan el espesor de la pared arterial. Histológicamente está formado por pequeños y aislados grupos de macrófagos que presentan gotas lipídicas citoplasmáticas (células espumosas macrofágicas). La

acumulación de estas células en la íntima se asocia o está precedida por un aumento en la adherencia de los monocitos al endotelio.

- **Lesión de tipo II** → *Estría Grasa*: se visualiza, macroscópicamente, en la superficie interna de las arterias, como unas estrías o placas más o menos planas de color amarillentas. Estas estrías sí aumentan el grosor de la pared arterial, pero no producen obstrucción al flujo. Al microscopio se observan células espumosas macrófagicas, cuyo número es mayor que en las lesiones tipo I, células de músculo liso de la íntima y gotas de lípidos. En el espacio extracelular se pueden observar gotas más pequeñas de lípidos que en el interior y pequeñas partículas vesiculares.
- **Lesión de tipo III** → *Lesión intermedia o preateroma*: se considera como una transición histológica entre las lesiones mínimas (tipo II) y el ateroma (tipo IV). En este tipo de lesión existe un aumento de las gotas de lípidos extracelulares y de vesículas, comparadas con el tipo II. Este lípido extracelular se acumula debajo de las capas de los macrófagos espumosos, reemplazando a los proteoglucanos y a las fibras presentes. Al aumentar la matriz extracelular separa las células de músculo liso. Los acúmulos de lípidos en esta fase no son muy extensos estando bien delimitados.
- **Lesión de tipo IV** → *Ateroma*: la acumulación, en la íntima, de lípidos extracelulares, es más extensa (núcleos lipídicos). En el interior del núcleo lipídico y en sus bordes pueden verse células modificadas de músculo liso, algunas de las cuales tienen acúmulos microscópicos de calcio (269). Existe infiltración de células inflamatorias (macrófagos, células espumosas y linfocitos T) aumentando el colágeno y alterando la estructura arterial. Estas lesiones suelen disminuir la luz arterial mínimamente, por tanto, pueden no apreciarse en una angiografía, por otro lado, estas lesiones pueden ser productoras de hematomas o trombos por el desarrollo de fisuras en su superficie. Es una lesión excéntrica, debido a su ubicación en la íntima, confiriéndole, en un corte transversal, aspecto de media luna.
- **Lesión de tipo V** → *Fibroateroma o lesión tipo Va*: una o varias capas de tejido fibroso se agregan a la lesión tipo IV. Éste tejido fibroso está constituido especialmente por colágeno, su síntesis se origina como

respuesta a la desorganización celular y tisular causada por el núcleo lipídico extracelular. Si la lesión de tipo V presenta el núcleo lipídico calcificado y zonas de calcificación se denomina tipo Vb, si el núcleo lipídico está ausente y el contenido de lípido en general es mínimo se denomina tipo Vc.

Las lesiones de tipo IV y V tienen tendencia a la rotura y a la formación de trombos murales. Las lesiones de tipo V estrechan más las arterias que las del tipo IV.

- **Lesión de tipo VI** → *Lesiones complicadas*: es la que mayor morbilidad asociada a las lesiones ateroscleróticas origina. Se caracteriza por la posibilidad de complicaciones como fisuras, erosiones, ulceraciones, hematoma o hemorragia de la placa de ateroma y depósitos trombóticos en la luz de los vasos. Las fisuras existentes pueden sellarse y los hematomas o depósitos trombóticos colonizarse con células de músculo liso y transformarse en colágeno, esto puede suponer una regresión a la lesión tipo V pero con un mayor tamaño que obstruye la luz arterial.
- **Lesión de tipo VII** → *Lesión calcificada*: a partir de la cuarta década, algunas lesiones avanzadas se calcifican. El calcio se deposita reemplazando los depósitos extracelulares de células muertas y lípidos. Aunque en el tipo IV ya se podían observar microscópicamente partículas de calcio cristalino, el presente en el tipo VII, se usa para describir lesiones con un grado importante de mineralización.
- **Lesión de tipo VIII** → *Lesión fibrosa*: en esta fase, los lípidos pueden haberse reabsorbido o bien ser la consecuencia de un proceso trombótico secundario a una lesión lipídica posteriormente convertida en colágeno. La luz de las arterias de mediano calibre se puede obstruir parcialmente o totalmente.

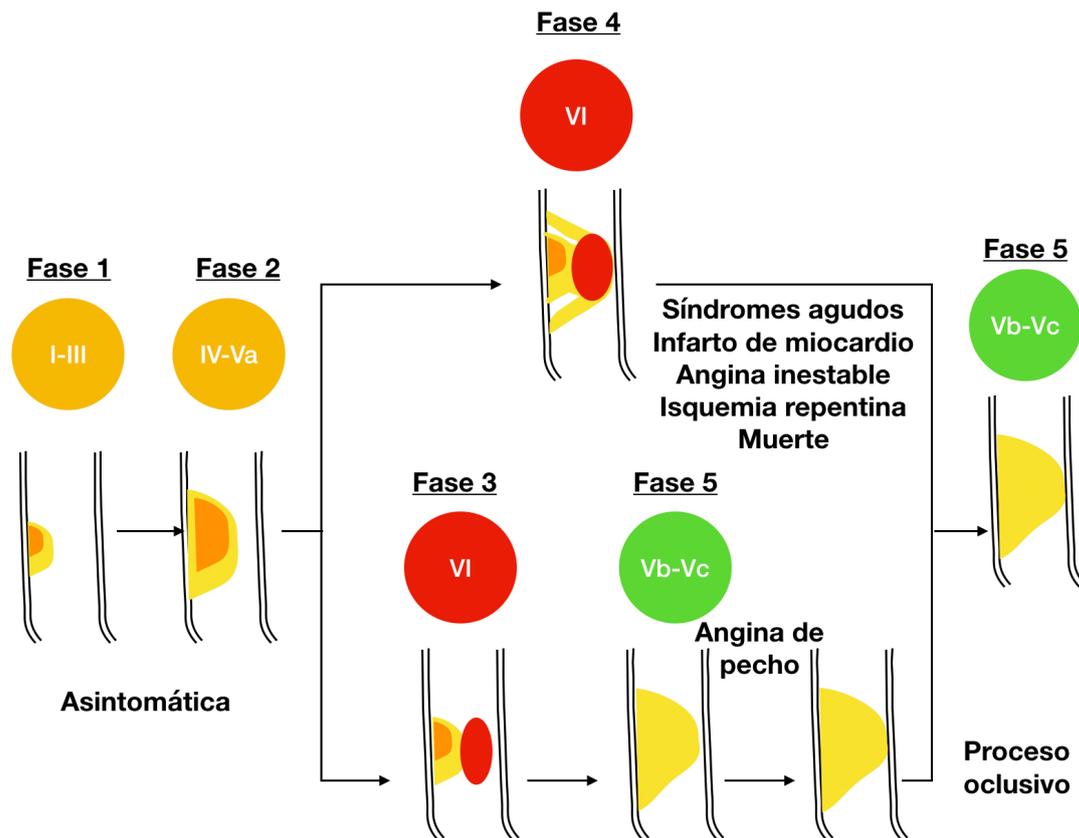


Figura 3. Correlación clínico-patológica de la aterosclerosis asintomática con la aterotrombosis sintomática. Modificada de Fuster V. 2005 (274).

8.10.3. Pruebas de imagen

La presencia de calcio en las arterias coronarias y su relación con la aparición de arterioesclerosis ha sido publicado en diversos estudios (275-277). Este calcio se mide mediante la angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATC). Este método fue diseñado por Agatston en 1990 (278). Desde 1990 han experimentado una gran evolución, los dispositivos actuales permiten obtener todas las imágenes necesarias para la evaluación coronaria en un solo latido cardíaco. Esta ATC realiza una serie de cortes que cubren toda la extensión cardíaca, haciendo posible el estudio de las arterias mediante una técnica no invasiva.

La puntuación obtenida, Score Cálculo (SC), en la cuantificación de las calcificaciones coronarias, es un gran predictor de eventos coronarios y actúa independientemente de los factores de riesgo clínico conocidos (275).

La calcificación de las placas ateroscleróticas se produce por un proceso activo de mineralización con depósito de cristales de hidroxapatita y no por una simple

precipitación (279,280). Este proceso se asocia con la edad, pero no es un proceso degenerativo, ni está relacionado con el envejecimiento en sí mismo. Por ello, no sería correcto buscarlo en pacientes jóvenes, menores de 35 años, y sin factores de riesgo asociado (281).

Como el SC evalúa cuantitativamente la extensión de toda la placa aterosclerótica, este se correlaciona de forma directa con el RCV (282,283). El valor de 0, es la ausencia de calcio, por tanto, el riesgo es bajo o muy bajo. Cuanto mayor sea la puntuación en el SC, más grande será la placa y mayor riesgo de arterosclerosis subclínica en pacientes asintomáticos o sintomáticos (284).

La ATC hace posible la detección y localización de pequeños depósitos de calcio coronario, permitiendo detectar lesiones tempranas que no han producido síntomas. Esta técnica reduce la variabilidad en la valoración del contenido de calcio en la placa, al ofrecer una mejor delimitación de los tejidos blandos, y una mayor resolución espacio-temporal. También la estenosis coronaria se puede observar con mayor precisión y cuantificación (285,286). Gracias a ello es posible la aplicación de un tratamiento precoz.

a. Indicaciones (287,288):

- Pacientes sintomáticos con riesgo bajo o intermedio de enfermedad coronaria.
- Pacientes asintomáticos con riesgo intermedio o alto de coronariopatía.
- Pacientes con dolor precordial atípico.
- Valoración de la progresión o regresión de la enfermedad coronaria, para evaluar el efecto de calcio coronario.
- Estudios epidemiológicos e investigación clínica.

b. Puntuación

Los valores obtenidos de calcio coronario pueden clasificarse ya sea mediante el uso de puntos de corte fijos o puntos de corte ajustados por la edad, el sexo y, más recientemente, el origen étnico. La medición del puntaje de calcio se realiza mediante el método de Agatston (278). El comportamiento según el sexo puede diferir, ya que la detección de placa en mujeres es más tardía ya que la prevalencia de calcio en este grupo es menor (281).

Los valores límites más aceptados se muestran en la Tabla 12:

Tabla 12. Clasificación del calcio coronario en relación a la severidad de la placa aterosclerótica.

Unidades Agatston	Grado de calcificación
0	No calcificación
1-10	Mínima
11-100	Media
101-400	Moderada
>400	Severa

Tabla modificada de Rumberger. 1999 (289).

A medida que avanza la aterosclerosis la presencia de calcio aumenta. En la Figura 4 se muestra la relación entre el calcio coronario y la aterosclerosis.

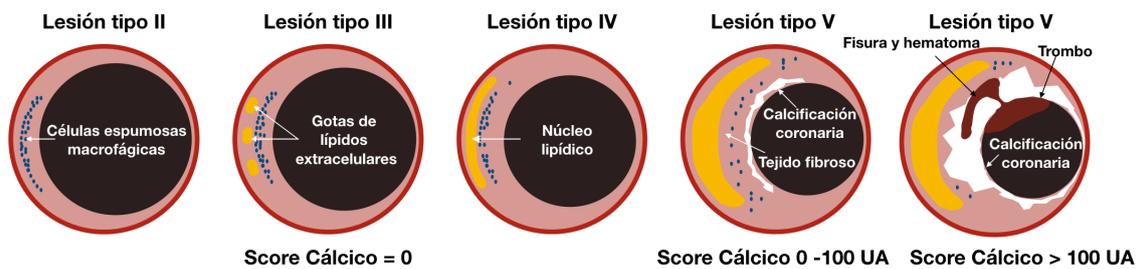


Figura 4. Correlación de la clasificación de Stary con la progresión del Score Cálculo.

Modificado de McEvoy. 2010 (290).

El estudio metacéntrico MESA (291), estudió una población final de 3.923 sujetos de 45 a 84 años, libres de enfermedad CV, durante 4 años, para identificar la incidencia de eventos cardiovasculares. De los 3.415 sujetos que tenían un SC de 0, hubo 27 eventos cardiovasculares y de los 508 restantes con un puntaje en el SC de entre 1-10, aparecieron un total de 17 eventos cardiovasculares. Los investigadores concluyeron que aquellos sujetos asintomáticos sin calcio coronario presentan un riesgo muy bajo de desarrollar un evento CV, sin embargo, aquellos sujetos que tienen una puntuación entre 1-10 triplican el riesgo. La presencia de diabetes y tabaquismo fueron variables predictoras de eventos en los sujetos con SC de > 0.

III. JUSTIFICACIÓN

El hábito tabáquico, es la principal causa de muerte evitable en el mundo y uno de los principales factores de riesgo de la morbimortalidad cardiovascular. Se plantea esta investigación para conocer cómo el tabaquismo está relacionado con los marcadores sociodemográficos, de categoría laboral y hábitos tóxicos, y cómo puede modificar los marcadores antropométricos, las constantes vitales, la enfermedad de RCV, los marcadores biológicos, los marcadores funcionales y el calcio coronario, en una cohorte de hombres adultos de la provincia de Zaragoza, durante 6 años de seguimiento, determinando las diferencias según el hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador) y consumo de tabaco (nº cigarrillos/día); y proponer un modelo predictivo que diferencie a fumadores de no fumadores y exfumadores, y otro modelo predictivo de RCV que tenga una alta sensibilidad para predecir riesgo de patología cardiovascular y una alta especificidad para descartar la ausencia de enfermedad cardiovascular.

IV. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS PRINCIPAL

El tabaco está relacionado con los marcadores sociodemográficos, de categoría laboral hábitos tóxicos, y modifica diferentes marcadores antropométricos, constantes vitales, enfermedad de RCV, biológicos, funcionales y calcio coronario, susceptibles de indicar un mayor riesgo de enfermedad CV, en hombres adultos, y es posible crear modelos predictivos con las variables que diferencien a un fumador de un no fumador y exfumador, y otro modelo predictivo de riesgo cardiovascular (según el calcio coronario).

V. OBJETIVOS

1. OBJETIVOS

- 1- Estudiar la evolución de las diferentes variables durante los 6 años de seguimiento de la cohorte.
- 2- Analizar las variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, en función del hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador) y el consumo de tabaco (nº cigarrillos/día).
- 3- Analizar las variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de RCV (hipertensión, dislipemia y diabetes) y evento cardiovascular, en función del hábito (fumador, no fumador y exfumador) y el consumo de tabaco (nº cigarrillos/día).
- 4- Analizar los marcadores biológicos (bioquímica y hemograma), en función del hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador) y el consumo de tabaco (nº cigarrillos/día).
- 5- Analizar los marcadores funcionales (espirometría), en función del hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador) y el consumo de tabaco (nº cigarrillos/día).
- 6- Analizar el calcio coronario, en función del hábito (fumador, no fumador y exfumador) y el consumo de tabaco (nº cigarrillos/día).
- 7- Estudiar las variables de riesgo cardiovascular, según el Score Cálculo y el hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador).
- 8- Crear un modelo mediante análisis multivariable que diferencie a fumadores de no fumadores y a fumadores de exfumadores.
- 9- Crear un modelo predictivo de riesgo cardiovascular (según el calcio coronario) de fumadores respecto no fumadores o exfumadores.

VI. METODOLOGÍA

1. DISEÑO

Estudio de cohortes con 6 años de seguimiento, desde el 01/01/2009 al 31/12/2014.

2. ÁMBITO Y POBLACIÓN

Es un subestudio de una cohorte perteneciente a una muestra de trabajadores en activo de la industria automovilística GME en Figueruelas (Zaragoza), de sexo masculino, y de edad comprendida entre 18 y 65 años, que acudieron al examen de salud anual de la empresa y aceptaron participar en el estudio denominado AWHS (118) entre los años 2009 y 2014. Los sujetos participantes en el AWHS fueron un total de 5.400.

3. MUESTRA. TAMAÑO MUESTRAL

Según estudios previos (103), en España en el año 2006 se produjeron 47.174 muertes atribuibles al tabaquismo en hombres mayores de 35 años, de las cuales 15.018 fueron por enfermedad cardiovascular, lo que supone un 32 %. Además, estudios sobre la función pulmonar en fumadores (292), han demostrado que un 33 % de los hombres fumadores presentan una función respiratoria por debajo de lo normal. Por tanto, en el presente estudio, considerando un porcentaje del 33 % (mortalidad cardiovascular y descenso de la función respiratoria debido al tabaquismo), y teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95 % y de precisión del 3 % serían necesarios 799 participantes, que se aumentan en un 15 % para compensar posibles pérdidas, precisando un total de 919 participantes.

Para la elaboración de la cohorte principal, se seleccionaron a aquellos sujetos que tenían realizadas al menos 4 espirometrías entre los años 2009-2014. Con estos sujetos se establecerán 6 cohortes correspondiente a cada año.

De los sujetos que se incluyeron en la cohorte principal de nuestro estudio, se seleccionaron a todos los que se realizaron la prueba de imagen para la determinación del calcio coronario. A cada sujeto con prueba de imagen se le asociará analítica sanguínea, espirometría y datos clínicos que se correspondían con dicho momento de realización de la prueba de imagen, a esta subcohorte la denominaremos “subcohorte con imagen”.

4. ANTECEDENTES

4.1. RECONOCIMIENTO MÉDICO ANUAL DE GENERAL MOTORS ESPAÑA

Anualmente el Departamento de Prevención de GME en relación con su tarea de medicina preventiva de vigilancia de la salud de los trabajadores de GME, programa y realiza exámenes de salud para sus trabajadores. Este examen se realiza en el centro médico de dicho departamento.

Diariamente, se realizan entre 20 y 50 exploraciones desde las 3 am hasta las 11 am, correspondientes a trabajadores de todos los turnos.

Esta revisión médica requiere como término medio 30 minutos e implica a varios enfermeros, 2 médicos y un administrativo.

La participación en el examen de salud en los 6 años de estudio ha sido del 85 % de la plantilla total de trabajadores.

Como labor previa se elabora un mapa de examen de salud de riesgo de todos los departamentos de la empresa.

Para la realización de este mapa de riesgo, se reúnen el coordinador de Seguridad e Higiene y el coordinador de los exámenes de salud médicos, y se toman en cuenta las mediciones de contaminantes ambientales, las mediciones de ruido y la valoración de los cuestionarios nórdicos realizados durante el año anterior al de la programación que se está realizando.

Con los datos citados, se elabora un listado de departamentos que incluye el número y nombre del departamento, y el/los protocolos de riesgo a aplicar. La asistencia al reconocimiento se realiza según la organización de su equipo de trabajo y turno según el mapa de riesgo elaborado previamente para todos los departamentos.

En función de este listado, el examen de salud anual realizado al trabajador variará y en él se efectúan dos tipos de examen:

4.1.1. Examen Básico, sin riesgo específico:

Es el examen básico de salud que se realiza a todos los empleados.

Consta de:

- Analítica sanguínea: cribaje hematológico (serie roja, serie blanca, plaquetas y VSG), bioquímico (Glucemia, Colesterol Total, HDL, Ácido Úrico, Triglicéridos, Creatinina, GOT, GPT, y GGT)
- Analítica de orina: básico y sedimento si algún parámetro sale positivo.
- Pruebas biométricas: peso y talla.
- Hoja de datos médicos básicos.
- Constantes biológicas: TA, pulso, capacidad vital (opcionalmente).
- Control de la agudeza visual
- Tensión intraocular
- Control de hábitos de riesgo: tabaco, alcohol y drogas
- Exploración médica y valoración global.
- Realización de ECG: Se realizará ECG a todos los empleados, con una frecuencia trianual.

4.1.2. Examen complementario específico:

Para los riesgos específicos a los que está expuesto el trabajador en función de las actividades que desarrolla en la planta. A continuación, se describen los grupos de riesgos que tienen protocolizado la realización de espirometría, así como el resto de pruebas complementarias que se realizan.

- a. **Para trabajadores potencialmente expuestos a Amianto.** En ningún momento se consideró a GME como empresa manipuladora de Amianto, y por tanto nunca se incluyó en el Registro de Empresas con Riesgo por Amianto (O.M. de 31/10/84). Asimismo, y tras la realización de muestreos ambientales, nunca se planteó la existencia de trabajadores potencialmente expuestos (O.M. de 31/10/84).

A pesar de lo expuesto, se dispone de un protocolo específico que consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.

- ECG en examen básico, trianual.
- Radiografía de tórax cada 5 años.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para Amianto.

b. Para trabajadores potencialmente expuestos a disolventes, pegamentos y/o altas temperaturas.

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- ECG en examen básico, trianual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para expuestos a disolventes, pegamentos y/o altas temperaturas.
- Se realizará el Rumpeel-Leade y, a criterio médico, el tiempo de sangría.

c. Para trabajadores de ferrocarriles. Se realiza a trabajadores que manejan máquinas de ferrocarriles.

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- Audiometría anual.
- ECG en examen básico, trianual.
- Radiografía lumbar cada 5 años.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para trabajadores de ferrocarriles.

d. Para trabajadores potencialmente expuestos a Isocianatos.

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.

- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para Isocianatos.
- A criterio médico, se realizará Citología de esputo.

e. Para trabajadores potencialmente expuestos a metales.

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- ECG en examen básico, trianual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para Metales.
- A criterio médico, se realizará Carboxihemoglobinemia.

f. Para trabajadores de protección de planta.

Consta de:

- Examen básico.
- Audiometría cada 2 años.
- Espirometría anual.
- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para trabajos especiales y protección de planta.

g. Para trabajadores potencialmente expuestos a Radiaciones Ionizantes.

Conforme al R.D. 783/2001 de 6 de Julio, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección sanitaria contra radiaciones ionizantes, y en función de las dosimetrías ambientales de los lugares de trabajo y las dosimetrías individuales realizadas a los trabajadores potencialmente expuestos, estos se clasifican dentro de la Categoría B, pues es muy improbable que reciban dosis superiores a 6 mSv por año oficial o a 3/10 de los límites de dosis equivalente para cristalino, piel o extremidades.

Debido a esto, y según el capítulo IV del citado R.D., no es obligatoria la realización de una vigilancia sanitaria específica para estos trabajadores.

A pesar de esto, GM cuenta con un protocolo de anamnesis y exploración clínica para Radiaciones Ionizantes, y de un perfil analítico especial.

Consta de:

- Examen básico.
- Perfil analítico especial para radiaciones ionizantes.
- Espirometría anual.
- Audiometría anual.
- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para Radiaciones Ionizantes.

h. Para trabajadores potencialmente expuestos a Humos, Gases y Vapores.

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- Audiometría cada 2 años.
- ECG en examen básico, trianual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para humos, gases y vapores.
- A criterio médico se realizará Carboxihemoglobinemia.

i. Para trabajadores expuestos a Altas Temperaturas. Se realiza a trabajadores a los que, dentro de su trabajo, existe la posibilidad de que deban exponerse a altas temperaturas (mantenimiento y reparación de hornos de pintura)

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.

- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para trabajos especiales y protección de planta.

j. Para trabajadores expuestos a Espacios Confinados. Se realiza a trabajadores en los que, dentro de su trabajo, existe la posibilidad de que deban exponerse a Espacios Confinados (trabajos de mantenimiento y de protección de planta).

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para Trabajos Especiales y Protección de Planta.

k. Para trabajadores expuestos a trabajos en altura. Se realiza a trabajadores en los que, dentro de su trabajo, existe la posibilidad de que deban exponerse a Trabajos en Altura (Trabajos de Mantenimiento).

Consta de:

- Examen básico.
- Espirometría anual.
- ECG anual.
- Protocolo de anamnesis y exploración clínica para trabajos especiales y protección de planta.

4.2. INCLUSIÓN DEL ESTUDIO AWHS

El estudio AWHS se integra en este examen de salud de GME estableciendo los protocolos, controlando la correcta ejecución, evaluando la calidad y obteniendo información de aquellas partes del reconocimiento que sean necesarias para los objetivos del estudio, dirigidos a obtener un conocimiento mayor sobre los determinantes genéticos y estilos de vida que condicionan la aparición y progresión de factores de RCV, en aquellos sujetos que han aceptado participar.

De este modo, el estudio AWHS supervisa y obtiene información sobre las siguientes etapas del reconocimiento:

- Tensión arterial y frecuencia cardíaca.
- Medida del peso, talla y perímetro abdominal (Perímetro A).
- Toma de datos de hábitos de consumo de tabaco y alcohol.

Información sobre tratamiento farmacológico para dislipemia, diabetes, HTA y antiagregantes.

Adicionalmente, el estudio obtiene información recogida por GME durante el reconocimiento médico sin participar en la protocolización, control y evaluación de calidad sobre la comorbilidad que presenta el trabajador, pasada y actual.

Además, una vez conformada la cohorte, se obtienen datos sociodemográficos, concretamente: fecha de nacimiento, sexo, estado civil, nivel educativo, puesto de trabajo, nivel salarial, código de puesto, fecha de inicio del trabajo en la fábrica, turno de trabajo, lugar de residencia. Estos datos son proporcionados, previamente anonimizados por el departamento de prevención, al equipo investigador, para volcarlos directamente en la base propia del estudio.

5. OBTENCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO DURANTE EL EXAMEN DE SALUD

5.1. CITACIÓN DE LOS TRABAJADORES PARA EL EXAMEN DE SALUD

La empresa, durante el mes de diciembre, envía a cada una de las áreas de la empresa la programación que le corresponde en función de los trabajadores en turno de día o de noche.

El Departamento de Prevención facilita unas fechas y horarios determinados para cada una de las áreas, y es cada área la responsable de elegir el trabajador que debe ocupar cada uno de los horarios disponibles.

5.2. EXTRACCIÓN ANALÍTICA SANGUÍNEA. MARCADORES BIOLÓGICOS

El trabajador acude al botiquín correspondiente, después de 8 horas de ayuno completo, para la extracción de la muestra de sangre como mínimo 15 días antes de la fecha prevista para la realización del examen de salud, y habiéndose determinado ésta según el calendario previo de citaciones.

El personal sanitario rellena el impreso de toma de muestras con datos que incluyen, fecha, datos de filiación, edad, turno (mañana, tarde, noche o central), hora en la que se toma la muestra, hora en la que tomó el último alimento y tipo de alimento ingerido, enfermedades que padece en la actualidad, tratamiento médico durante los tres últimos días; y referente a la muestra de orina, se especifica, si se ha recogido la primera de la mañana o en el momento.

5.2.1. Muestra sanguínea

El trabajador pasa a la sala de extracciones donde se tumba en una camilla, se le coloca la cinta de presión y el enfermero procede a la extracción mediante un sistema de vacío con palomilla. Se obtienen tres muestras de sangre en tres tubos diferentes uno para la velocidad de sedimentación globular (VSG) con citrato como anticoagulante, otro para hematología con EDTA y otro para pruebas bioquímicas con un gel que activa la coagulación, los tres tubos se numeran y se colocan en un portatubos.

5.2.2. Método de obtención

El procesado de la muestra se lleva a cabo por diferentes métodos en función del parámetro que se desee medir. Las técnicas para cuantificar en suero los marcadores sanguíneos son:

- a. **Espectrofotometría:** usando el analizador ILAB650 (Instrumentation Laboratory, UK).
- b. **Nefelometría:** usando el analizador IMMAGE 800 (Beckman Coulter, USA).
- c. **Ensayo inmunoenzimático:** mediante el analizador ACCESS 2 (Beckman Coulter, USA).
- d. **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** a través de analizador ADAMS A1c HA-8160 (Arkray, Japan).
- e. **Principio Coulter:** usando el analizador COULTER AC·T 5diff AL (Beckman Coulter, USA).
- f. **Impedancia de hidrofoco:** usando el analizador COULTER AC·T 5diff AL (Beckman Coulter, USA).
- g. **Método Westergren:** técnica semicuantitativa
- h. **Formula de Friedewald:** $\text{colesterol LDL (mg/dL)} = \text{colesterol total (mg/dL)} - \text{colesterol HDL (mg/dL)} - (0.2 \times \text{triglicéridos (mg/dL)})$, eliminando a los sujetos que presentaban triglicéridos superiores a 400 mg/dL.(293).

Las muestras son procesadas y analizadas en el laboratorio de los Servicios Médicos de GME el mismo día de la extracción.

Los resultados, a través de un proceso administrativo, llegan transcurridos aproximadamente 5-6 días al expediente del trabajador junto con los demás impresos necesarios para la realización del examen de salud periódico anual.

Los marcadores biológicos (bioquímica y hemograma) analizados en el AWHS y usados en el presente estudio se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Variables sanguíneas estudiadas.

VARIABLE	UNIDADES	METODO DE OBTENCION
Bilirrubina total	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Calcio	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Glucosa	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
HbA1c	%	HPLC
Insulina	μU/mL	ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO
PCR	mg/dL	NEFELOMETRÍA
T4 libre	ng/dL	ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO
TSH	μU/mL	ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO
Creatinina	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Ferritina	μg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Hierro	μg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Urea	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Ácido úrico	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Colesterol	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
LDL	mg/dL	FRIEWARD
HDL	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Triglicéridos	mg/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Lipoproteína(a)	mg/dL	NEFELOMETRÍA
APO-A1	mg/dL	NEFELOMETRÍA
APO-B100	mg/dL	NEFELOMETRÍA
Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT)	UI/L	ESPECTROFOTOMETRÍA
Aspartato Aminotransferasa (AST)	UI/L	ESPECTROFOTOMETRÍA
Alanina Aminotransferasa (ALT)	UI/L	ESPECTROFOTOMETRÍA
Hematías	$\times 10^6/\mu\text{L}$	PRINCIPIO COULTER
Hemoglobina	g/dL	ESPECTROFOTOMETRÍA
Hematocrito	%	PRINCIPIO COULTER
Volumen Corpuscular Medio (VCM)	fL	PRINCIPIO COULTER
Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)	pg	PRINCIPIO COULTER
Amplitud de Distribución de Eritrocitos (ADE)	%	PRINCIPIO COULTER
1ª hora de VSG	mm	MÉTODO WESTERGREN
2ª hora de VSG	mm	MÉTODO WESTERGREN
Plaquetas	$\times 10^3/\mu\text{L}$	PRINCIPIO COULTER
Volumen Plaquetario Medio (VPM)	fL	PRINCIPIO COULTER
Plaquetocrito	%	PRINCIPIO COULTER
Leucocitos	$\times 10^3/\mu\text{L}$	PRINCIPIO COULTER
Ancho Distribución Plaqueraria (ADP)	%	PRINCIPIO COULTER
Neutrófilos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Linfocitos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Monocitos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Eosinófilos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Basófilos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Linfocitos atípicos	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO
Células inmaduras	%	IMPEDANCIA DE HIDROFOCO

5.3. REALIZACIÓN DEL EXAMEN DE SALUD.

El lugar donde se realizan los exámenes de salud está compuesto por una serie de despachos dispuestos de tal manera que a través de uno se accede al siguiente y en cada uno de los cuales se encuentra el material necesario para la realización de la exploración correspondiente.

El proceso de realización del examen de salud consta de una serie de pruebas complementarias y exploraciones que varían en función del departamento y/o riesgo específico y/o edad del trabajador.

Durante esta parte del procedimiento, los enfermeros y médicos que realizan el examen cumplimentan un formulario de examen de salud laboral con los resultados de las pruebas y exploraciones realizadas.

Una vez finalizado el circuito, la información contenida en el formulario es informatizada para su archivo. Posteriormente, el administrativo del departamento de prevención encargado de dicho trabajo separa la copia del formulario de exámenes de salud perteneciente al AWHS, en la que figuran exclusivamente los datos que se registraran en el estudio. El técnico responsable del estudio recoge diariamente estos impresos para introducirlos en el sistema informático propio.

5.3.1. *Recepción del paciente*

El enfermero busca el expediente del trabajador, que consta de:

- Un impreso de examen de salud laboral con el nombre, apellidos y nº de trabajador cumplimentados.
- Los impresos de protocolos específicos que hay que realizarle.
- Los resultados de las analíticas.
- Una copia informatizada del último examen de salud realizado (normalmente el del año anterior).

Una vez seleccionado el expediente, el trabajador pasa a una cabina y se quita la ropa de la parte superior del cuerpo quedándose con los pantalones y el calzado.

5.3.2. Pruebas antropométricas

- a. **Peso:** se toma en Kilogramos con el paciente descalzo, de pie sobre la báscula, estirado y lo más vertical posible. Se usa una balanza marca SECA 778 con una precisión de $\pm 100\text{g}$.
- b. **Talla:** se mide en centímetros con el paciente descalzo, los pies juntos, de espaldas a la pared y de pie sobre la báscula que lleva acoplado un tallímetro marca SECA 240 con una precisión de $\pm 1\text{mm}$.
- c. **Perímetro abdominal:** para su medición, se le pide al trabajador que se desabroche el cinturón/botón, que mantenga el abdomen en posición natural, sin “meter ni sacar tripa”. A continuación se le hace colocarse de pie, con los brazos relajados a lo largo del cuerpo y las piernas ligeramente separadas. Después se localiza el punto más alto de la cresta iliaca y el punto más bajo del margen costal en la línea medio axilar. Se calcula el punto medio y la cinta métrica se coloca alrededor de la cintura coincidiendo con ese punto y en un plano horizontal. Finalmente se pide al trabajador que respire naturalmente y, al final de una espiración no forzada, aguante la respiración y es entonces cuando se realiza la medida.

El perímetro abdominal, se calcula con una cinta métrica inextensible Gulik modelo 67019.

- d. **Índice de masa corporal (IMC):** mediante el peso y la talla obtenidos se calculó el índice de masa corporal (kg/m^2).

5.3.3. Constantes vitales

El enfermero continúa el examen de salud tomando las constantes biológicas:

- a. **Presión arterial y frecuencia cardíaca:** se toma la medida de la presión arterial sistólica y diastólica en mmHg, y la frecuencia cardíaca en pulsaciones por minuto, tras el reposo físico de cinco minutos (paciente sentado y relajado) con un oscilómetro digital de brazo OMRON M10-IT, con capacidad para programar tres mediciones y el intervalo entre ellas y posibilidad de volcar datos a un PC. El resultado final de la medición es un promedio de las tres mediciones.

Para la toma de dicha medida se siguen los siguientes pasos:

- Se coloca el manguito en el brazo derecho del trabajador con el borde inferior entre 2 y 3 centímetros por encima del pliegue del codo de modo que el tubo de goma que sale del manguito esté colocado en la cara interna del brazo.
- Se ajusta el manguito sin apretarlo y se fija con el velcro.
- Se comprueba que el trabajador está sentado, con la espalda vertical y apoyada en el respaldo, el brazo apoyado sobre la mesa y las piernas no cruzadas.
- El manguito debe quedar a la misma altura que el corazón del trabajador.
- Se orienta el tensiómetro en sentido contrario al trabajador de manera que este no pueda leer la pantalla mientras el aparato realiza las mediciones.
- Se recuerda al trabajador que mientras dure la medición no debe moverse ni cruzar las piernas, los brazos o hablar hasta que finalice la medida.
- Una vez transcurridos al menos cinco minutos, y ya sin hablar al trabajador, se pulsa el botón “start” del aparato.
- El aparato realiza tres medidas seguidas de la presión sanguínea con un intervalo de 15 segundos entre ellas.

Al final de cada sesión de reconocimiento el técnico de AWHS vuelca los datos del día a un equipo informático, y pone a cero la memoria de ambos aparatos de manera que al día siguiente se disponga de nuevo de las 56 posiciones libres.

Posteriormente, si ha consentido en participar en el estudio, el sistema ARASIS captura las medidas y las incorpora al banco de datos clínicos del estudio de forma anonimizada.

5.3.4. Recogida de información sobre el hábito tabáquico

En este apartado se obtiene información sobre los hábitos de consumo de tabaco.

Se lleva a cabo mediante una entrevista realizada durante el periodo de reposo previo a la toma de tensión arterial (TA) por el mismo enfermero que realiza la anterior prueba,

registrándose la información que el trabajador proporciona en el formulario de examen de salud laboral.

Todas las intervenciones del enfermero se realizan evitando tonos bruscos y expresiones faciales valorativas para facilitar la respuesta del trabajador.

- Se realizan las siguientes preguntas al trabajador:

1- *¿Fuma? (SÍ/NO)*

En caso de que la respuesta sea SÍ registrarlo como fumador y pasar a la pregunta 2, si es NO pasar a la pregunta 3.

2- *¿Cuántos cigarrillos/día?*

3- *¿Ha fumado alguna vez? (SÍ/NO)*

En caso de que responda NO se registra en el apartado correspondiente como NO FUMADOR.

En caso de respuesta afirmativa se pregunta cuando ha sido la última vez que ha fumado. Si supera el año, se registra como EXFUMADOR. Si es menos de un año, se registra como FUMADOR de 0 cigarros.

- De este modo:

Se consideran en la categoría NO FUMADOR a aquellos trabajadores que no han fumado nunca.

Se consideran en la categoría EXFUMADOR a aquellos trabajadores que no fuman en la actualidad y ha transcurrido más de un año desde el abandono tabáquico.

Se consideran en la categoría FUMADOR a aquellos trabajadores que fuman en la actualidad o no fuman, pero ha transcurrido menos de un año desde el abandono tabáquico.

5.3.5. *Valoración global y anamnesis*

El médico, recibe al trabajador en el último despacho del circuito de reconocimientos, dónde se realiza una anamnesis por aparatos, exploración física, se comentan los

resultados de la analítica previa realizada al trabajador y se le hacen las recomendaciones adecuadas a la patología hallada en el examen.

El procedimiento es el siguiente:

- Se realiza entrevista dirigida por el médico de GM al trabajador, previa lectura de los datos contenidos en el examen del año anterior y consultando los resultados de las pruebas médicas y analíticas realizadas en el actual.
- El médico interrogará al trabajador acerca de las enfermedades padecidas durante el año y tratamientos recibidos de cualquier patología.
- El estudio recoge los datos de patología previa (IAM, ECV, diabetes, HTA, alergias, etc.) y actual, así como los tratamientos relacionados con dislipemia, HTA o diabetes prescritos actualmente o en el momento del reconocimiento.
- Las respuestas del trabajador, junto a las pruebas permiten establecer la presencia de antecedentes o historia clínica actual de patología CV. Serán identificadas cuando respondan a las siguientes características:
 - a. **Tratamiento hipotensor:** se considerará que está en tratamiento cuando tiene pautada habitualmente una medicación dirigida a disminuir las cifras de TA.

No se considerará tratamiento a las medidas higiénico dietéticas: dieta hiposódica o tratamientos fitoterápicos: infusiones de olivo, etc.
 - b. **Tratamiento hipoglucemiante:** se considerará que está en tratamiento cuando antes de esta visita tiene pautada medicación dirigida al tratamiento de la diabetes. No se considerará la dieta hipoglucémica o los productos fitoterápicos.
 - c. **Tratamiento hipolipemiante:** se considerará que está en tratamiento cuando antes de esta visita tiene pautada habitualmente tratamiento farmacológico dirigido a tratar las alteraciones de los lípidos. No se considerará tratamiento a la dieta baja en grasas o a la ingesta de alimentos funcionales (esteroles vegetales).
 - d. **Evento CV:** se apuntará la existencia de algún antecedente de ECV, que haya tenido o tenga el trabajador como: IAM, aneurisma o angina de pecho, entre otros. Estos

diagnósticos se registran siguiendo el código internacional de enfermedades CIE-9-MC.

- e. **Alcohol:** Se interroga al trabajador acerca de las copas, cañas o vasos de vino que ha tomado esa semana. Se registra el número de gramos de alcohol que toma a la semana. Dicha cifra se obtiene a través de una tabla de equivalencias entre las bebidas alcohólicas más habituales y los gramos de alcohol que contienen.

Con los datos recogidos en la anamnesis, el AWHs y nuestro estudio, define 3 categorías de enfermedad de RCV (177,294-297):

- La HTA se define como una media de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o tener pautados fármacos antihipertensivos.
- La dislipemia se define como un nivel de colesterol ≥ 200 mg/dL (5,17 mmol/L) o de LDL-Colesterol ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) o tener pautados fármacos hipolipemiantes.
- La diabetes fue definida como un diagnóstico de diabetes en la historia clínica, tener pautados medicamentos antidiabéticos o una glucosa en ayunas ≥ 126 mg/L (7,0 mmol/L), o una HbA1c $\geq 6,5$ %.

Finalmente, las variables obtenidas en el examen de salud de GME, y que se han usado en el presente estudio son las que se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Resumen de variables obtenidas durante el examen de salud usadas en el presente estudio (excluyendo variables sanguíneas).

TIPO	VARIABLE	VALOR/UNIDAD
Sociodemográficas	Fecha nacimiento	dd/mm/aaaa
	Edad	Años
	Sexo	Hombre/Mujer
Categoría laboral	Turno de trabajo	Rotatorio Mañana-Tarde
		Rotatorio Mañana -Tarde-Noche
	Modalidad de turno	Central
		Noche
Tipo de trabajo	Rotatorio	
	Fijo	
Lugar de residencia	Trabajo manual (peón cadena)	
	Trabajo sedentario (trabajo oficina/altos ejecutivos)	
Hábitos tóxicos	Hábito tabáquico	Urbano
		Rural
		No fumador
Consumo de tabaco	Fumador	
	Exfumador	
Variables Antropométricas	Alcohol	Nº cigarrillos/día
	Talla	Gr/semana
	Peso	cm
	IMC	kg
Constantes vitales	Perímetro abdominal	kg/m ²
	Tensión arterial sistólica media	cm
	Tensión arterial diastólica media	mmHg
Enfermedades de RCV	Frecuencia cardíaca	mmHg
	Diabetes Mellitus	Latidos por minuto
	Hipertensión arterial	SÍ/NO
Evento Cardiovascular	Dislipemia	SÍ/NO
	Evento	SÍ/NO

6. MARCADORES FUNCIONALES: ESPIROMETRÍA.

Se realiza mediante un aparato FUKUDA SANGYO CO., LTD. Se determinan los parámetros referentes a la capacidad pulmonar usados en el presente estudio: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25-75 %} y FEV₁/PEF.

La SEPAR y la ATS han promulgado unas condiciones y exigencias mínimas para que las espirometrías sean representativas y aporten una información fiable:

- Debe explicarse al paciente el significado de la prueba y lo que se espera de su colaboración, advirtiéndole de la necesidad de la orden brusca.
- El sujeto explorado debe estar sentado, sin cruzar las piernas y sin prendas que le opriman o dificulten los movimientos.
- Se debe facilitar al espirómetro los datos de identificación del sujeto, sexo, edad, talla y peso.
- Se colocarán unas pinzas nasales para evitar fuga de aire.
- En el instrumento a través del cual el sujeto soplará se coloca una boquilla que será indeformable y de un solo uso.
- Se le indica al paciente que realice tres ciclos inspiración-espriación normales, previamente a la prueba.

Después se le da la orden para que realice una inspiración máxima seguida de una espiración máxima, a la máxima velocidad posible, terminando con una inspiración máxima. Se realizarán un mínimo de tres maniobras satisfactorias (eligiendo la mejor).

Antes de cada sesión se calibra el aparato según las instrucciones del fabricante, introduciendo en el microprocesador, si es preciso, los valores de temperatura ambiental, humedad relativa y presión atmosférica.

El resultado de la prueba se imprime y se coloca en la carpeta del informe de salud. El investigador principal de este estudio, una vez seleccionados los sujetos de estudio, trasladó los resultados de los diferentes parámetros espirométricos (Tabla 15), a una base de datos creada para este estudio, ya que la obtención de espirometría no está contemplada dentro del proyecto inicial de AWHS.

Tabla 15. Parámetros de espirometría incorporados al estudio.

PARÁMETRO DE ESPIROMETRÍA	UNIDAD
FVC	%
FEV ₁	%
FEV ₁ /FVC	%
PEF	%
FEF _{25/75%}	%
FEV ₁ /PEF	%

También se han categorizado las variables de espirometría (Tabla 16), según lo que la Normativa SEPAR considera normal y patológico, para sujetos adultos menores de 65 años, para poder compararlos con las tres categorías de fumador. SEPAR considera que la espirometría es “normal” cuando sus valores son superiores al límite inferior del intervalo de confianza o límite inferior de normalidad.

Tabla 16. Categorización de parámetros espirométricos.

VARIABLE	NORMAL	PATOLÓGICO
FVC	>80%	<80%
FEV ₁	>80%	<80%
FEV ₁ /FVC	>70%	<70%
PEF	>80%	<80%
FEF _{25/75%}	>60%	<60%

Tabla modificada de García-Río F. 2013 (250).

7. PRUEBA DE IMAGEN. CALCIO CORONARIO.

Los trabajadores de 40 a 55 años que forman parte de la cohorte son seleccionados por tercios a lo largo de tres años (2011-2013) para realizarles pruebas de imagen. En caso de que el trabajador haya sido seleccionado para estas pruebas, aparece la palabra “IMAGEN” en su analítica, de manera que el médico pueda identificarlo y enviarlo al despacho del AWHs.

Allí, el técnico de campo le explica la naturaleza de las pruebas que se le van a realizar y le pide su participación. Si el trabajador consiente, se le cita en la Unidad de Seguimiento del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).

Una vez en la Unidad de Seguimiento de AWHs en el HUMS, al trabajador se le realizan pruebas y cuestionarios, como estimación del calcio coronario. Esta detección y cuantificación del calcio arterial, se lleva a cabo mediante Tomografía Computada de Multi Detectores (TCMD) con equipo Brillante CT Philips multidetector de 16 coronas, con los siguientes parámetros de adquisición axial prospectivo: Tagging ECG, Resolución Ultra Fast, Colimación 8 x 3, Espesor 3, Incremento 24, Scan angle 240, Tiempo de rotación 0,5, Kv 120, mAs 55, Matriz 512, Fase 75%, F.O.V. 220, CTDI vol. 3,9 mGy, dosis efectiva 2.

De este examen se obtienen las siguientes variables de estudio (Tabla 17):

Tabla 17. Variables obtenidas en la prueba de imagen.

VARIABLE	UNIDADES
Score Cálculo Agatston en la arteria descendente anterior	Unidades Agatston
Score Cálculo Agatston en la arteria circunfleja	Unidades Agatston
Score Cálculo Agatston en la arteria coronaria derecha	Unidades Agatston
Score Cálculo Agatston en la arteria del tronco principal	Unidades Agatston
Puntuación de Score Cálculo coronario total	Unidades Agatston
Nº de placas calcificadas en el territorio de la arteria descendente anterior	Número entero
Nº de placas calcificadas en el territorio de la arteria circunfleja	Número entero
Nº de placas calcificadas en el territorio de la coronaria derecha	Número entero
Nº de placas calcificadas en el territorio de tronco principal	Número entero
Nº total de placas en todos los territorios	Número entero
Área de arteria descendente anterior afectada	Cm ²
Área de la arteria circunfleja afectada	Cm ²
Área de coronaria derecha afectada	Cm ²
Área de tronco principal afectada	Cm ²
Área total afectada por calcificaciones	Cm ²

Las Unidades Agatston (UA) y el número total de placas, obtenidos en la prueba de imagen, han sido categorizados de la siguiente manera (Tabla 18):

Tabla 18. Variables obtenidas en la prueba de imagen categorizadas.

VARIABLE	Score Cálculo > 0		
Score Cálculo Agatston en la arteria descendente anterior	NO	Sí	
Score Cálculo Agatston en la arteria circunfleja	NO	Sí	
Score Cálculo Agatston en la arteria coronaria derecha	NO	Sí	
Score Cálculo Agatston en la arteria del tronco principal	NO	Sí	
Puntuación de Score Cálculo coronario total	NO	Sí	
	Nº de placas		
Nº total de placas en todos los territorios	0	1-2	>2

8. ASPECTOS ÉTICOS

8.1. CONSENTIMIENTO

Todos los trabajadores que participan en el estudio AWHS han firmado un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón. Como la presente Tesis es un subestudio dentro del AWHS no es necesario solicitar de nuevo el consentimiento a los trabajadores. Este subestudio, además, está aprobado por el Comité de Ética (código del proyecto PI07/0009)

Los documentos son custodiados por responsables de la factoría GME.

Se guardan en una habitación situada en el centro médico dedicada exclusivamente al almacén de historias clínicas.

8.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los pacientes incluidos en el estudio son enmascarados utilizando un código anonimizado en lugar de su nombre y apellidos o número de trabajador de GME.

Sólo los investigadores del AWHS y el investigador principal de este estudio han tenido acceso a los datos de los sujetos participantes.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico llevará a cabo mediante el programa SPSS. El nivel de significación usado en todos los test realizados será del 95 % ($p < 0,05$).

De cada año, se realizará un análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central y de dispersión, utilizando media e intervalo de confianza para aquellas que sigan una distribución normal, y mediana e intervalo intercuartílico para aquellas que no sigan una distribución normal. Para comprobar la normalidad usará la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Una vez descritas las variables de cada año, se realizará el test estadístico de la “Q de Cochran” en las variables cualitativas dicotómicas, para comprobar si existen diferencias en la respuesta en los 6 años. Para las variables cuantitativas, se realizará el test de la “T de Student” para muestras relacionadas en el caso de variables con distribución normal, y si no siguen una distribución normal, se realizará el test no paramétrico de Friedman para más de dos muestras relacionadas y poder determinar si existen o no diferencias en las variables durante los años de estudio.

En cada cohorte se realizará el análisis descriptivo del hábito tabáquico (fumador, no fumador y exfumador) mediante frecuencia y porcentaje en las variables cualitativas. Para comprobar la relación entre el hábito tabáquico y las variables sociodemográficas, categoría laboral, enfermedad de RCV y evento CV, se usarán tablas de contingencia, teniendo en cuenta el grado de significación mediante la prueba estadística de Chi-cuadrado. Además, se analizarán los residuos tipificados corregidos, para determinar en qué variables existe relación de dependencia. En aquellas variables donde no se cumplan criterios de aplicación (casos donde más del 20% de las frecuencias esperadas son inferiores a 5), se eliminará la categoría de exfumador, y se comparará fumador con

no fumador. Si sigue sin cumplir las condiciones para la aplicación de chi-cuadrado se utilizará el estadístico exacto de Fisher.

La descripción de las variables cuantitativas en las categorías de fumador se realizará usando medidas de tendencia central y de dispersión. Además, se comprobará la posible relación con las variables antropométricas, constantes vitales, consumo de alcohol, y marcadores biológicos y funcionales. Para ello se usará la prueba paramétrica de Anova o la no paramétrica de Kruskal-Wallis, según proceda.

Tras el análisis anterior se seleccionarán aquellas variables cuantitativas que resulten significativas en 3 cohortes o más, o que por evidencia científica mediante búsqueda bibliográfica se hayan relacionado con el RCV, para establecer una correlación, mediante la R de Pearson o la Rho de Spearman, entre el número de cigarrillos/día y dichas variables de riesgo. Se establecerán 3 tipos de correlaciones: una donde se incluya a sujetos fumadores, otra donde se incluya a los sujetos fumadores y exfumadores, y una última que incluya a sujetos fumadores y no fumadores.

Se llevará a cabo un análisis multivariable, para analizar el efecto del hábito tabáquico sobre las variables de estudio. Se realizarán dos modelos, uno comparando a fumadores con no fumadores, y otro comparando fumadores con exfumadores.

Para seleccionar las variables de estudio, no sólo se han seguido criterios estadísticos estrictos, seleccionando aquellas que han resultado ser significativas en el análisis bivariado ($p < 0,05$) de cada año, sino también aquellas que mediante búsqueda bibliográfica tenían sentido clínico o epidemiológico. Se han descartado: hierro, urea, APO-A1, APOB, lipoproteína (a), PCR, insulina, HbA1c, TSH y T4 libre, ya que no estaban disponibles en todos los años de estudio.

Para poder preparar de forma manual los modelos de regresión, como paso previo, se usarán dos métodos de regresión logística automáticos, primero mediante el procedimiento por pasos hacia delante (forward), y después por pasos hacia atrás (backward).

Primero, se preparará un modelo anual, para las categorías de fumador y no fumador y por otro lado para las categorías de fumador y exfumador, introduciendo las variables

sociodemográficas, antropométricas, consumo de alcohol, enfermedad de RCV, evento CV y marcadores biológicos. Segundo, otro modelo, para las mismas categorías, introduciendo variables antropométricas, constantes vitales, sociodemográficas, consumo de alcohol, enfermedad de RCV, evento CV y marcadores funcionales. De cada modelo preparado automáticamente se seleccionarán los dos modelos de cada grupo (fumador respecto no fumador y fumador respecto exfumador) que mejores resultados muestren en cuanto a sensibilidad, especificidad y porcentaje global de clasificación correcta. Después se seleccionarán las variables que más significación presenten durante todos los años de estudio, para después elaborar diferentes modelos de forma manual, que incluyan variables comunes.

De este modo se obtendrán por un lado unos modelos previos con los marcadores biológicos y el resto de variables estudiadas para las categorías de fumador con respecto a no fumador y fumador con respecto a exfumador. Por otro lado, otros modelos previos con los marcadores funcionales y el resto de variables estudiadas para las categorías de fumador con respecto a no fumador y fumador con respecto a exfumador. Se ajustarán manualmente para conseguir el modelo más predictivo, y finalmente se seleccionarán aquellas variables que mejor expliquen las diferencias, para obtener un único modelo, común a todos los años, y a cada grupo analizado, que será el que mejor explique la variabilidad entre los grupos. Hay que tener en cuenta, que pueden existir variables que no sean siempre significativas en el modelo común.

En la subcohorte con imagen, se llevará a cabo un análisis descriptivo, cualitativo y cuantitativo, de similares características al realizado en cada cohorte anual entre las variables de estudio y el hábito tabáquico. Además, se analizará la relación entre el calcio coronario y el tabaquismo. El análisis descriptivo entre las variables cuantitativas de calcio coronario y el hábito tabáquico se realizará utilizando la media y la desviación estándar (DS), independientemente de la distribución que siga la variable cuantitativa, ya que se prevé que más de la mitad de los sujetos tendrán un SC = 0, por tanto, la mediana tendría un valor de 0, lo que aportaría poca información a los resultados.

Se realizará un análisis categórico, para relacionar las variables antropométricas, la enfermedad de riesgo CV, los marcadores funcionales y algunos marcadores biológicos

de RCV seleccionados, con la presencia o no de calcio coronario y el hábito tabáquico. Aquellas tablas que no reúnan las condiciones de aplicación se analizarán mediante el estadístico exacto de Fisher, agrupando las tablas en 2x2 con fumadores y no fumadores, eliminando la categoría de exfumador.

Para la realización del análisis de esta subcohorte, se usarán las variables categóricas funcionales (espirometría) y también se han categorizado otras variables de interés como el IMC y el perímetro abdominal. El IMC, el Perímetro A y los marcadores biológicos, han sido categorizados en dos categorías: normal o patológico, para el análisis, como se muestra en la Tabla 19 (298-301):

Tabla 19: Categorización de variables antropométricas y marcadores biológicos.

VARIABLE	NORMAL	PATOLÓGICO
IMC	<25 kg/m ²	≥25 kg/m ²
Perímetro A	<102 cm	≥102 cm
Bilirrubina total	>0,3 mg/dL	≤0,3 mg/dL
Calcio	<10,4 mg/dL	≥10,4 mg/dL
HbA1c	<6,5 %	≥6,5 %
PCR	<1 mg/dL	≥1 mg/dL
TSH	>0,45 µIU/l	≤0,45 µIU/l
Ácido úrico	<7,2 mg/dL	≥7,2 mg/dL
Creatinina	<1,3 mg/dL	≥1,3 mg/dL
Colesterol	<199 mg/dL	≥199 mg/dL
HDL	>40 mg/dL	≤40 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL	≥150 mg/dL
APO-A1	>110 mg/dL	≤110 mg/dL
APO-B100	<100 mg/dL	≥100 mg/dL
Hemoglobina	<17,4 g/dl	≥17,4 g/dl
Leucocitos	<11 x10 ³ /µL	≥11 x10 ³ /µL

Finalmente, se realizará un análisis de regresión logística para elaborar dos modelos predictores de RCV (según calcio coronario), uno comparando fumadores respecto a no fumadores y otro con fumadores respecto a exfumadores, con las variables de estudio (sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas, enfermedad de RCV, marcadores biológicos y funcionales). Para poder preparar de forma manual estos modelos, como paso previo, se usarán dos métodos de regresión logística automáticos, primero mediante el procedimiento por pasos hacia delante (forward), y después por pasos hacia atrás (backward).

Se llevará a cabo un modelo para las categorías de SC (SC=0/SC>0) ajustado por fumadores respecto a no fumadores y otro ajustado por fumadores respecto a

exfumadores. Primero se introducirán las variables sociodemográficas, antropométricas, constantes vitales, consumo de alcohol, enfermedad de RCV, evento CV y marcadores biológicos. Segundo, otro modelo, para las mismas categorías, introduciendo variables antropométricas, constantes vitales, sociodemográficas, consumo de alcohol, enfermedad de RCV, evento CV y marcadores funcionales. De las variables obtenidas de cada modelo preparado automáticamente, se realizará manualmente un modelo final con las variables más significativas.

VII. RESULTADOS

1. EVOLUCIÓN DE LA COHORTE EN EL TIEMPO

El número de sujetos estudiados varía de 850 a 911 como podemos ver en la Tabla 20. Como el tamaño muestra calculado necesario para hacer inferencia era de 799 personas, a pesar de la pérdida se ha conseguido un tamaño muestral suficiente para hacer inferencia a otras poblaciones.

En la Tabla 20, se muestra el análisis de las variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos de cada cohorte anual.

1.1 SOCIODEMOGRÁFICAS

La mediana de edad aumenta cada año, de forma estadísticamente significativa. El sujeto más joven de nuestro estudio tenía 20 años en 2009 y el más mayor 59 años. En el último año estudiado, el 2014, el más joven tenía 26 años y el más mayor 64 años. No se observan cambios significativos en el lugar de residencia. La mayoría de los sujetos tienen su residencia en la ciudad de Zaragoza.

1.2. CATEGORÍA LABORAL

Se mantienen constante la categoría laboral, tanto para el tipo de turno, como la modalidad o el tipo de trabajo, es decir sin cambios estadísticamente significativos. Pero aproximadamente el 65 % de los trabajadores realizan un turno rotatorio de mañana y tarde, el 19,9 % lo realizan de mañana, tarde y noche, el 1,5 % central y el 13,5 % de noche.

1.3. HÁBITOS TÓXICOS

Disminuye la prevalencia de fumadores desde un 36,5 % hasta un 32,5 % y también el número de cigarrillos consumidos desde 15 a 10 cigarrillos/día, existiendo una media de 12 cigarrillos consumidos/día. El rango de cigarrillos consumidos va desde 1 a 50 cigarrillos/día. Los años 2010 y 2011 son los que presentan mayor prevalencia de fumadores.

Al mismo tiempo los exfumadores aumentan de un 38,7 a un 43,4 % y los no fumadores se mantienen constantes (24,3 %).

El consumo de alcohol disminuye en 30 gramos semanales en el último año de estudio.

Tanto la disminución del consumo de cigarrillos como la de alcohol son estadísticamente significativa ($p=0,000$ y $p=0,005$ respectivamente).

Tabla 20. Análisis anual descriptivo de variables sociodemográficas y categoría laboral y hábitos tóxicos.

	Frecuencia (%) / Mediana (IQR)						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	p
Nº sujetos	858	889	911	866	850	853	
SOCIODEMOGRÁFICAS							
Edad	50,09(8,51)	51,08(9)	52,09(8,7)	52,85(8,73)	53,76(8,74)	54,94(8,55)	0,000*
Lugar de residencia	Urbano 571(66,6) Rural 287(33,4)	599(67,4) 290(32,6)	612(67,2) 299(32,8)	578(66,6) 290(33,4)	562(66,1) 288(33,9)	568(66,6) 285(33,4)	0,674**
CATEGORIA LABORAL							
Tipo de turno							
Rotatorio M-T	562(65,5)	588(66,1)	596(65,4)	567(65,5)	548(64,5)	554(64,9)	0,108**
Rotatorio M-T-N	162(18,9)	189(20,2)	178(19,5)	166(19,2)	165(19,4)	166(19,5)	0,054**
Central	14(1,6)	14(1,6)	15(1,6)	15(1,7)	14(1,6)	13(1,5)	0,186**
Noche	120(14)	107(12)	122(13,4)	118(13,6)	123(14,5)	120(14,1)	0,082**
Modalidad de turno							
Rotatorio	724(84,4)	768(86,4)	774(85)	733(84,6)	713(83,9)	720(84,4)	0,929**
Fijo	134(15,6)	121(13,6)	137(15)	133(15,4)	137(16,1)	133(15,6)	
Tipo de trabajo							
Trabajo manual	809(94,3)	837(94,2)	853(93,6)	811(93,6)	800(94,1)	809(94,8)	0,145**
Trabajo sedentario	49(5,7)	52(5,8)	58(6,4)	55(6,4)	50(5,9)	44(5,2)	
HÁBITOS TÓXICOS							
Tabaquismo							
No fumador	213(24,8)	215(24,2)	221(24,3)	211(24,3)	206(24,2)	206(24,2)	0,156**
Fumador	313(36,5)	332(37,3)	335(36,8)	312(35,9)	290(34,1)	277(32,5)	0,000**
Exfumador	332(38,7)	342(38,5)	355(39)	343(39,5)	354(41,6)	370(43,4)	0,000**
Nº Cigarrillos.	15(12)	15(13)	10(14)	10(12)	10(15)	10(15)	0,000*
Consumo alcohol	100(20)	100(100)	100(100)	100(90)	70(90)	70(104)	0,005*

*: Test de Friedman. / **: Q de Cochran, comparando los 6 años de estudio.

M-T: Mañana-Tarde.

M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

IQR: Recorrido Inter cuartílico.

En la Tabla 21, se representa el análisis anual de las siguientes variables:

1.4. ANTROPOMÉTRICAS

Hay un aumento del peso de 1kg en los 6 años, también aumenta 0,18 kg/m² el IMC y 0,5 cm el perímetro abdominal. La mediana de IMC supera todos los años los 25 kg/m².

1.5. CONSTANTES VITALES

Las medianas de TAS y TAD están dentro de valores normales y experimentan un descenso estadísticamente significativo. La frecuencia cardíaca no varía en los 6 años analizados.

1.6. ENFERMEDAD DE RIESGO

Hay diferencias estadísticamente significativas en la presencia de HTA, diabetes y dislipemia. La HTA y la diabetes aumentan y la dislipemia disminuye. Estas enfermedades han prevalecido una media de 33,5 % la HTA, el 5,1 % la diabetes y el 71 % la dislipemia, los 6 años de estudio.

1.7. EVENTO CV

El número de eventos cardiovasculares ha sido similar todos los años.

Tabla 21. Análisis anual descriptivo de variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo y evento cardiovascular.

		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)						
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	p
ANTROPOMETRÍA								
Peso		80(15)	80,2(15,7)	80(15,75)	80,4(15,75)	81,1(15,6)	81(15,9)	0,000*
IMC		27,14(4,2)	27,18(4,89)	27,22(4,4)	27,39(4,38)	27,45(4,43)	27,32(4,33)	0,000*
Perímetro A		96(12)	96(13,3)	96,2(12,8)	96,1(12,82)	96(12,95)	96,5(13)	0,000*
CONSTANTES VITALES								
TAS		123(18)	124(16)	124(17)	122(18)	124(20)	122(20)	0,000*
TAD		82(14)	82(14)	83(13)	81(14)	81(14)	79(14)	0,000*
FC		69(15)	70(15)	70(14)	70(15)	70(16)	69(15)	0,409*
ENFERMEDAD DE RIESGO y EVENTO CV								
HTA	NO	567(69)	559(65,3)	561(64)	561(67,2)	529(62,2)	574(67,3)	0,001**
	SI	255(31)	297(34,7)	316(36)	274(32,8)	321(37,8)	279(32,7)	
Diabetes	NO	785(96,7)	824(94,6)	821(94)	824(94,1)	802(94,4)	807(94,6)	0,000**
	SI	27(3,3)	47(5,4)	52(6)	52(5,9)	48(5,6)	46(5,4)	
Dislipemia	NO	310(36,4)	298(33,5)	233(25,6)	211(24,4)	226(26,6)	269(31,6)	0,000**
	SI	541(63,6)	591(66,5)	678(74,4)	655(75,6)	624(73,4)	583(68,4)	
Evento CV	NO	852(99,3)	883(99,3)	905(99,3)	861(99,2)	843(99,2)	846(99,2)	0,736**
	SI	6(0,7)	6(0,7)	6(0,7)	7(0,8)	7(0,8)	7(0,8)	

*: Test de Friedman. / **: Q de Cochran, comparando los 6 años de estudio.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

1.8. MARCADORES BIOLÓGICOS

En la Tabla 22, se representa la evolución de los marcadores biológicos de la muestra general. Los parámetros de laboratorio varían durante los 6 años de estudio, aunque todos los valores excepto el colesterol están dentro de la normalidad:

- Existe un aumento de los valores de glucosa, insulina, T4 libre, TSH, creatinina, hierro, urea, ácido úrico, HDL, APO-B100, transaminasas, serie roja (excepto hematíes y hemoglobina), serie plaquetaria y serie blanca (excepto leucocitos, monocitos y linfocitos atípicos).

RESULTADOS

- Los niveles de calcio, ferritina, colesterol, LDL, triglicéridos, hematófies, hemoglobina, leucocitos, monocitos, linfocitos atípicos y células inmaduras disminuyen de forma estadísticamente significativa.
- Bilirrubina total, Hb1Ac, APO-A1, lipoproteína (a) y PCR no se modifican.

Tabla 22. Descripción anual de marcadores biológicos.

LABORATORIO	Mediana (IQR)						Sig.*
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Bilirrubina total	0,6(0,275)	0,6(0,4)	0,6(0,3)	0,6(0,4)			0,225
Calcio	9,8(0,525)	9,4(0,5)	9,7(0,5)	9,7(0,4)			0,000
Glucosa	90(14)	94(14,5)	95(15)	95(16)	94(15,25)	92(14)	0,000
HbA1c	5,5(0,55)	5,4(0,4)	5,4(0,39)	5,4(0,3)			0,292
Insulina	4,7(3,7)	5,5(4,2)	6(5,1)	6,4(4,75)			0,000
PCR	0,2(0,24)	0,2(0,3)	0,19(0,25)	0,21(0,28)			0,168
T4 libre	0,8(0,1)	0,84(0,13)	0,84(0,15)	0,81(0,13)			0,000
TSH	1,48(1,035)	1,43(0,95)	1,52(0,87)	1,57(1,09)			0,000
Creatinina	0,96(0,18)	0,98(0,15)	1,01(0,15)	1(0,14)	0,98(0,15)	0,97(0,15)	0,000
Ferritina	165 (138,3)	152(145,5)	142(141)	138(130,5)			0,024
Hierro	85(35)	90(35,5)	90(39)	87(37)			0,025
Urea	34(11,75)	36(11)	38(11)	39(10)			0,000
Ácido úrico	5,1(1,6)	5,4(1,6)	5,5(1,7)	5,3(1,6)	5,4(1,625)	5,2(1,5)	0,000
Colesterol	207(47)	208(49,5)	218(50)	219(51,75)	213(49,25)	205(43,75)	0,000
LDL	127,5(42,4)	128,2(46)	136(42,9)	136,3(44,3)	133(42,85)	125,2(38,4)	0,000
HDL	50(12)	51(12,5)	51(13)	52(14)	51(13)	53(14)	0,000
Triglicéridos	123(89)	120(86,5)	125(98)	122(91)	119(84,25)	110(80,75)	0,000
Lipoproteína(a)	19,7(42,78)	17(34)	24(43)	23(45,75)			0,172
APO-A1	139(29,5)	140(22)	145(21)	140(23,5)			0,175
APO-B100	105(36,3)	103(33)	103(30,25)	108(33,5)			0,017
GGT	31(21)	34(20)	32(18)	33(18)	34(20)	33,5(19)	0,000
AST	21(7)	23(8)	22(7)	22(7)	22(6)	23(6)	0,000
ALT	23(13)	25(14)	23(12)	24(12)	25(12)	25(12)	0,000
Hematófies	5(0,5)	5(0,4)	4,9(0,39)	4,8(0,5)	5(0,4)	4,9(0,5)	0,000
Hemoglobina	15,2(1,2)	15,4(1,2)	15,2(1,2)	15,2(1,3)	15,5(1,2)	15,2(1,1)	0,000
Hematocrito	44,1(3,4)	44,8(3,5)	44,6(3,5)	44,5(3,59)	45,9(4,05)	44,9(3,4)	0,000
VCM	88(5)	90(5)	91(6)	92(5)	92(6)	92(5)	0,000
HCM	30(2)	31(2)	31(2)	31(2)	31(2)	31(2)	0,000
ADE	11,3(0,7)	11,2(1,2)	13(1,4)	12,3(0,79)	12,4(1)	11,8(0,9)	0,000
1ª hora de VSG	2(2)	4(4)	5(5)	4(5)	4(4)	4(4)	0,000
2ª hora de VSG	5(6)	9(10)	11(9)	10(10)	8(8)	8(7)	0,000
Plaquetas	224(61)	230(67)	218(64)	230(66)	240,5(69)	228(63)	0,000
VPM	88(5)	90(5)	91(6)	92(5)	92(6)	92(5)	0,000
Plaquetocrito	0,2(0,04)	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,000
ADP	14,8(3,6)	15,2(3,3)	16(3,3)	15,5(3,2)	15,5(3,2)	15,2(3,2)	0,000
Leucocitos	7,2(2,3)	7(2,45)	7,4(2,4)	7,2(2,425)	6,8(2,3)	7(2,3)	0,000
Neutrófilos	50,8(9,5)	51,1 (10,5)	51,1(9,5)	51,3(10,5)	50,8(10,5)	50,7(9,901)	0,004
Linfocitos	36,6(9,2)	36,3(9,9)	36,7(9,15)	36,2(9,65)	37,1(9,62)	36,7(9,5)	0,000
Monocitos	8,5(2,3)	8,6(2,1)	8(2)	8,4(2,1)	8(2,325)	8,1(2,2)	0,000
Eosinófilos	3,1(1,8)	3,1(1,9)	3(1,7)	3(1,8)	3,1(1,9)	3,1(2,1)	0,000
Basófilos	0,6(0,2)	0,6(0,2)	0,7(0,2)	0,7(0,3)	0,8(0,4)	0,8(0,4)	0,000
Linfocitos atípicos	1,6(0,575)	1,1(0,5)	1,1(0,4)	1,1(0,5)	1,5(0,5)	1,2(0,5)	0,000
Células inmaduras	0,8(0,4)	0,7(0,4)	0,5(0,3)	0,7(0,4)	0,7(0,5)	0,7(0,4)	0,000

*Test de Friedman, comparando los 6 años de estudio.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

1.9. MARCADORES FUNCIONALES

Los valores de la espirometría de la población estudiada, FEV₁/FVC y FEV₁/PEF presentan un descenso continuo progresivo en los 6 años de estudio. La FVC, FEV₁, el PEF y FEF_{25/75%} tienen su pico máximo en el cuarto o quinto año y después desciende en el último año. Al comparar los 6 años entre sí se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 23).

Tabla 23. Descripción anual de marcadores funcionales.

ESPIROMETRÍA	Mediana (IQR)						p*
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
FVC	83(16)	80(16)	80(16)	87(18)	89(18)	85(19)	0,000
FEV₁	98(19)	93(17)	94(18)	102(18)	102(19)	96(19)	0,000
FEV₁/FVC	117(12)	117(13)	116(13)	116(13)	113(12,5)	111(13)	0,000
PEF	84(28)	80(26)	81(26)	90(24)	91(25)	88(22)	0,000
FEF_{25/75%}	124(44)	118(44)	116(45)	129(49)	124(45)	112(46,5)	0,000
FEV₁/PEF	115(38,5)	115(39)	115,5(36)	111(31)	109(32,5)	106(29)	0,000

* Test de Friedman para varias muestras relacionadas, comparando los 6 años de estudio.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO (FUMADOR, NO FUMADOR Y EXFUMADOR)

En las Tablas 24 a 29, se recogen las variables sociodemográficas, de categoría laboral y hábitos tóxicos de cada cohorte anual, según el hábito tabáquico.

2.1. SOCIODEMOGRÁFICAS

Los exfumadores son los trabajadores con mayor mediana de edad y los fumadores los que presentan una mediana de edad inferior ($p < 0,05$, excepto el 2011).

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al hábito tabáquico y el lugar de residencia (urbano o rural).

2.2. CATEGORÍA LABORAL

El turno rotatorio de mañana-tarde presenta de forma estadísticamente significativa mayor frecuencia de sujetos fumadores, exceptuando los dos últimos años, donde este turno cuenta con menos fumadores aumentando el número de exfumadores, aunque la diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa, el siguiente turno que más fumadores presenta es el turno de noche. No se observan tampoco diferencias en cuanto a llevar un turno fijo o rotatorio, ni en el tipo de trabajo (sedentario o no).

2.3. HÁBITOS TOXICOS

Los fumadores y exfumadores consumen entre 50-100 gr/semana y los no fumadores entre 10-60 gr/semana, siendo estas diferencias estadísticamente significativas los 4 últimos años de estudio.

Tabla 24. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2009.

2009	Frecuencia (%)/Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	49,97(9)	49,9 (9,9)	50,51 (7)		7,069 p=0,029**
Lugar de residencia	Urbano 136(63,8)	212(67,7)	223(67,2)	571(66,6)	0,951 p=0,622*
	Rural 77(36,2)	101(32,3)	109(32,8)	287(33,4)	
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	133(62,4)	221(70,6) [†]	208(62,7)	562(65,5)	14,993 p=0,020*
Rotatorio M-T-N	47(22,1)	38(12,1) [‡]	77(23,2)	162(18,9)	
Central	3(1,4)	6(1,9)	5(1,5)	14(1,6)	
Noche	30(14,1)	48(15,3)	42(12,7)	120(14)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	180(84,5)	259(82,7)	285(85,8)	724(84,4)	1,175 p=0,556*
FIJO	33(15,5)	54(17,3)	47(14,2)	134(15,6)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	201(94,4)	298(95,2)	310(93,4)	809(94,3)	1,010 p=0,604*
Trabajo sedentario	12(5,6)	15(4,8)	22(6,6)	49(5,7)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	50(100)	50(100)	90(100)		2,079 p=0,354**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

Tabla 25. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2010.

2010	Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	51,1(9)	50,56(11)	51,53(7)		6,321 p=0,042**
Lugar de residencia	Urbano 139(64,7)	229(69)	231(67,5)	599(67,4)	1,117 p=0,572*
	Rural 76(35,3)	103(31)	111(32,5)	290(32,6)	
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	138(64,2)	242(72,9) [†]	208(60,8) [‡]	588(66,1)	19,848 p=0,003*
Rotatorio M-T-N	51(23,7)	42(12,7) [‡]	87(25,4) [†]	180(20,2)	
Central	3(0,3)	5(0,6)	6(0,7)	14(1,6)	
Noche	23(10,7)	43(13)	41(12)	107(12)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	189(87,9)	284(85,5)	295(86,3)	768(86,4)	0,629 p=0,730*
FIJO	26(12,1)	48(14,5)	47(13,7)	121(13,6)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	201(93,5)	320(96,4)	316(92,4)	837(94,2)	5,091 p=0,078*
Trabajo sedentario	14(6,5)	12(3,6)	26(7,6)	52(5,8)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	60(100)	100(100)	80(100)		1,864 p=0,394**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

Tabla 26. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2011.

2011	Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	51,87(9,16)	51,85(10,02)	52,52(6,92)		5,152 p=0,076**
Lugar de residencia	Urbano 147(66,5)	221(66)	244(68,7)	612(67,2)	0,649 p=0,723*
	Rural 74(33,5)	114(34)	111(31,3)	299(32,8)	
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	139(62,9)	237(70,7) [†]	220(62) [‡]	596(65,4)	12,891 p=0,045*
Rotatorio M-T-N	48(21,7)	46(13,7) [‡]	84(23,7) [†]	178(19,5)	
Central	4(1,8)	4(1,2)	7(2)	15(1,6)	
Noche	30(13,6)	48(14,3)	44(12,4)	122(13,4)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	187(84,6)	283(84,5)	304(85,6)	774(85)	0,208 p=0,901*
FIJO	34(15,4)	52(15,5)	51(14,4)	137(15)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	207(93,7)	316(94,3)	330(93)	853(93,6)	0,544p=0,762*
Trabajo sedentario	14(6,3)	19(5,7)	25(7)	58(6,4)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	10(100)	50(100)	100(100)		16,318 p=0,000**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

RESULTADOS

Tabla 27. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2012.

2012	Frecuencia (%)/Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	52,56(10,86)	52,27(9,93)	53,25(7,03)		9,776 p=0,008**
Lugar de residencia	Urbano 139(65,9) Rural 72(34,1)	212(67,9) 100(32,1)	225(65,6) 118(34,4)	576(66,5) 290(33,5)	0,456 p=0,796*
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	139(65,9)	215(68,9)	213(62,1)	567(65,5)	13,219 p=0,040*
Rotatorio M-T-N	44(20,9)	41(13,1) [‡]	81(23,6) [†]	166(19,2)	
Central	3(1,4)	6(1,9)	6(1,7)	15(1,7)	
Noche	25(11,8)	50(16)	43(12,5)	118(13,6)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	183(86,7)	256(82,1)	294(85,7)	733(84,6)	2,622 p=0,270*
FIJO	28(13,3)	56(17,9)	49(14,3)	133(15,4)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	198(93,8)	296(94,9)	317(92,4)	811(93,6)	1,668 p=0,434*
Trabajo sedentario	13(6,2)	16(5,1)	26(7,6)	55(6,4)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	10(100)	50(100)	50(100)		6,521 p=0,038**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

Tabla 28. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2013.

2013	Frecuencia (%)/Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	53,42(10,17)	53,22(9,56)	53,91(6,95)		6,865 p=0,032**
Lugar de residencia	Urbano 139(67,5) Rural 67(32,5)	196(67,6) 94(32,4)	227(64,1) 127(35,9)	562(66,1) 288(33,9)	1,077 p=0,584*
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	127(61,7)	199(68,6)	222(62,7)	548(64,5)	8,061 p=0,234*
Rotatorio M-T-N	43(20,9)	42(14,5)	80(22,6)	165(19,4)	
Central	4(1,9)	4(1,4)	6(1,7)	14(1,6)	
Noche	32(15,5)	45(15,5)	46(13)	123(14,5)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	170(82,5)	241(83,1)	302(85,3)	713(83,9)	0,945 p=0,623*
FIJO	36(17,5)	49(16,9)	52(14,7)	137(16,1)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	192(93,2)	278(95,9)	330(93,2)	800(94,1)	2,419 p=0,298*
Trabajo sedentario	14(6,8)	12(4,1)	24(6,8)	50(5,9)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	30(100)	50(100)	50(100)		7,305 p=0,026**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

Tabla 29. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en 2014.

2014	Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	54,79(10,01)	53,82(10,01)	55,39(7,37)		9,541 p=0,008**
Lugar de residencia	Urbano 133(64,6) Rural 73(35,4)	185(66,8) 92(33,2)	250(67,6) 120(32,4)	568(66,6) 285(33,4)	0,544 p=0,762*
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	135(65,5)	196(70,8)	223(60,3)	554(64,9)	9,847 p=0,131*
Rotatorio M-T-N	41(19,9)	40(14,4)	85(23)	166(19,5)	
Central	4(1,9)	4(1,4)	5(1,4)	13(1,5)	
Noche	26(12,6)	37(13,4)	57(15,4)	120(14,1)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	176(85,4)	236(85,2)	308(83,2)	720(84,4)	0,679 p=0,712*
FIJO	30(14,6)	41(14,8)	62(16,8)	133(15,6)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	195(94,7)	266(96)	348(94,1)	809(94,8)	1,281 p=0,527*
Trabajo sedentario	11(5,3)	11(4)	22(5,9)	44(5,2)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	32(100)	56(120)	62,5(110)		6,393 p=0,041**

* : Chi-cuadrado de Pearson. / ** : Prueba de Kruskal-Wallis.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

A continuación, se presentan en las Tablas 30 a 35, el análisis del consumo de tabaco con las variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular:

2.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Los exfumadores presentan un IMC, peso y perímetro abdominal significativamente mayor, siendo menor en los fumadores. Las medianas de peso e IMC en los exfumadores son de hasta 5 kg y de hasta 1,5 kg/m², respectivamente, superior a los fumadores (p<0,001). Los trabajadores fumadores no superan ningún año los 27 kg/m² de mediana de IMC. La media de perímetro abdominal de todos los años es de 94 cm para los fumadores, 95,5 cm para los no fumadores y 98 cm para los exfumadores.

2.5. CONSTANTES VITALES

Las medianas de TA sistólica y diastólica son mayores en los exfumadores de manera estadísticamente significativas, pudiendo tener hasta 7 y 5 mmHg más de TAS y TAD que un fumador. Pero las medianas de frecuencia cardíaca son superiores en los fumadores (p<0,01), pudiendo ser hasta 5 lpm superior. Además, las medianas de frecuencia

cardíaca todos los años superan los 70 lpm en fumadores, mientras que en no fumadores y exfumadores no alcanzan este valor.

2.6. ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La HTA está presente en todos los grupos, pero es más frecuente en exfumadores. Dentro de los hipertensos encontramos un 50 % exfumadores, un 30 % de fumadores y un 20 % no fumadores aproximadamente. Dentro de las categorías de consumo de tabaco, aproximadamente el 27,6 % de los fumadores, el 28 % de los no fumadores y el 43,2 % de los exfumadores tienen HTA ($p < 0,05$).

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la diabetes y el hábito tabáquico. Pero la prevalencia media de diabetes en fumadores es del 6,3 %, en no fumadores del 5,9 % y en exfumadores del 4,8 %.

En los trabajadores con dislipemia encontramos una prevalencia media de un 43 % de exfumadores, un 34,5 % de fumadores y un 22,5 % de no fumadores, existiendo diferencias estadísticamente significativas. Dentro de los fumadores entre un 62 % y un 75 % presentan dislipemia, en los no fumadores la prevalencia oscila entre un 54 y un 68 % y en los exfumadores entre un 70 y un 81 %.

2.7. EVENTO CARDIOVASCULAR

Los antecedentes de ECV registrados en los años de estudio fueron entre 5 y 6 cada año de estudio, encontrando 5 eventos cardiovasculares diferentes: aneurisma disecante de aorta (presente en un no fumador), aneurisma aórtico por aterosclerosis (presente en un fumador y un exfumador), angina de pecho (presente en un no fumador), embolia pulmonar (en un exfumador) y 3 sujetos con IAM (uno en cada categoría).

Entre fumadores y no fumadores, no se observaron diferencias en cuanto a la existencia de evento CV, y se produjeron entre 3 y 5 eventos en los años de estudio (Tablas 30 a 35).

Tabla 30. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2009.

2009		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		80(15)	77(14)	83(15)		32,766 p=0,000**
IMC		27,08(4,64)	26,37(4,06)	27,99(3,95)		43,385 p=0,000**
Perímetro A		95(13)	93(11)	98(12,175)		42,622 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		124(16,5)	120(18)	126(18)		24,729 p=0,000**
TAD		82(13)	80(14,5)	85(13)		38,519 p=0,000**
FC		68(15)	71(16)	68(15)		11,291 p=0,004**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	152(73,4)	222(74,7) [†]	193(60,7) [‡]	567(69)	16,741 p=0,000*
	SI	55(26,6)	75(25,3) [‡]	125(39,3) [†]	255(31)	
Diabetes	NO	197(96,6)	282(96,2)	306(97,1)	785(96,7)	0,390 p=0,823*
	SI	7(3,4)	11(3,8)	9(2,9)	27(3,3)	
Dislipemia	NO	97(46) [†]	117(37,7)	96(29,1) [‡]	310(36,4)	16,201 p=0,000*
	SI	114(54) [‡]	193(62,3)	234(70,9) [†]	541(63,6)	
Evento CV	NO	211(99,1)	311(99,4)	NIA	522(99,3)	p=1,000 [¶]
	SI	2(0,9)	2(0,6)		4(0,7)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 31. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2010.

2010		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		79,8(14,45)	78,05(16,53)	82,65(15,67)		22,855 p=0,000**
IMC		26,94(4,52)	26,29(4,85)	28,01(4,67)		32,199 p=0,000**
Perímetro A		94,5(13,2)	94(12,35)	98(12,5)		33,926 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		123(16)	123(17)	125(19)		9,994 p=0,007**
TAD		81(13)	80(13)	85(13)		33,69 p=0,000**
FC		68(14)	73(15)	68(15)		21,504 p=0,000**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	153(73,6) [†]	228(71) [†]	178(54,4) [‡]	559(65,3)	27,947 p=0,000*
	SI	55(26,4) [‡]	93(29) [‡]	149(45,6) [†]	297(34,7)	
Diabetes	NO	201(94,8)	303(92,7)	320(96,4)	824(94,6)	4,501 p=0,105*
	SI	11(5,2)	24(7,3)	12(3,6)	47(5,4)	
Dislipemia	NO	77(36,8) [†]	90(29,4)	75(22,9) [‡]	298(33,5)	23,111 p=0,000*
	SI	132(63,2) [‡]	216(70,6)	252(77,1) [†]	591(66,5)	
Evento CV	NO	213(99,1)	331(99,7)	NIA	554(99,5)	p=0,565 [¶]
	SI	2(0,9)	1(0,3)		3(0,5)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

RESULTADOS

Tabla 32. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2011.

2011		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		80,4(16,25)	78(15)	81,95(15,48)		24,01 p=0,000**
IMC		27,14(4,78)	26,56(4,36)	27,98(4,34)		32,717 p=0,000**
Perímetro A		95,4(12,9)	95(11,65)	98,4(12,625)		30,157 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		123(16)	122(17)	126(17)		15,478 p=0,000**
TAD		82(14)	80(13)	85(12)		38,914 p=0,000**
FC		68(14,75)	71(14)	70(13,25)		10,782 p=0,005**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	145(66,8)	233(72,4) [†]	183(54,1) [‡]	561(64)	26,221 p=0,000*
	SI	72(33,2)	89(27,6) [‡]	155(45,9) [†]	316(36)	
Diabetes	NO	203(94,9)	297(92,2)	321(95,3)	821(94)	3,091 p=0,213*
	SI	11(5,1)	25(7,8)	16(4,7)	52(6)	
Dislipemia	NO	71(32,1) [†]	97(29)	65(18,3) [‡]	233(25,6)	16,838 p=0,000*
	SI	150(67,9) [‡]	238(71)	290(81,7) [†]	678(74,4)	
Evento CV	NO	220(99,5)	333(99,4)	NIA	553(99,5)	p=1,000 [¶]
	SI	1(0,5)	2(0,6)		3(0,5)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 33. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2012.

2012		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		81,8(14,7)	77,55(14,7)	83(15,78)		27,279 p=0,000**
IMC		27,43(4,78)	26,43(4,53)	28,09(4,22)		37,484 p=0,000**
Perímetro A		96,2(13,5)	94,15(12,03)	98,5(12)		31,464 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		119(16)	120(17)	127(19)		48,997 p=0,000**
TAD		79(14)	78(13)	84(14)		64,423 p=0,000**
FC		68(14)	72(16)	69(14)		17,986 p=0,000**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	149(74,5) [†]	225(74,3) [†]	187(56,3) [‡]	561(67,2)	29,488 p=0,000*
	SI	51(25,5) [‡]	78(25,7) [‡]	145(43,7) [†]	274(32,8)	
Diabetes	NO	188(94,5)	278(92,4)	300(92,3)	824(94,1)	1,042 p=0,594*
	SI	11(5,5)	23(7,6)	25(7,7)	52(5,9)	
Dislipemia	NO	67(31,8) [†]	81(26)	63(18,4) [‡]	211(24,4)	13,377 p=0,001*
	SI	144(68,2) [‡]	231(74)	280(81,6) [†]	655(75,6)	
Evento CV	NO	208(98,6)	310(99,4)	NIA	818(99)	p=0,397 [¶]
	SI	3(1,4)	2(0,6)		5(1)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 34. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2013.

2013		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		82,15(15,05)	77,8(14,2)	83,7(16,55)		22,188 p=0,000**
IMC		27,48(4,65)	26,52(4,23)	28,21(4,22)		39,991 p=0,000**
Perímetro A		96(12,65)	94(11)	98(12,7)		23,71 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		124(19,25)	121(21)	128(19)		13,822 p=0,001**
TAD		80(15)	79(14)	84(12)		26,551 p=0,000**
FC		69(18)	72(18)	68(15)		18,298 p=0,000**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	136(66)	199(68,6) [†]	194(54,8) [‡]	529(62,2)	14,608 p=0,001*
	SI	70(34)	91(31,4) [‡]	160(45,2) [†]	321(37,8)	
Diabetes	NO	190(92,2)	275(94,8)	337(95,2)	802(94,4)	2,334 p=0,311*
	SI	16(7,8)	15(5,2)	17(4,8)	48(5,6)	
Dislipemia	NO	66(32)	76(26,2)	84(23,7)	226(26,6)	4,640 p=0,098*
	SI	140(68)	214(73,8)	270(76,3)	624(73,4)	
Evento CV	NO	203(98,5)	289(99,7)	NIA	492(99,2)	p=0,369 [¶]
	SI	3(1,5)	1(0,3)		4(0,8)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 35. Variables antropométricas, constantes vitales, enfermedad de riesgo cardiovascular y evento cardiovascular, por hábito tabáquico en 2014.

2014		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ANTROPOMÉTRICAS						
Peso		81,4(16,075)	78,7(15,25)	82,65(16,08)		19,835 p=0,000**
IMC		27,28(4,84)	26,55(4,36)	27,98(4,63)		35,334 p=0,000**
Perímetro A		95,25(14,6)	94,2(11,8)	98(13,05)		29,49 p=0,000**
CONSTANTES VITALES						
TAS		121(18)	118(19,5)	125(19)		23,612 p=0,000**
TAD		79(14)	77(13)	81(12)		33,061 p=0,000**
FC		68(14,75)	71(16)	68(14,25)		11,761 p=0,003**
ENFERMEDAD DE RIESGO Y EVENTO CV						
HTA	NO	149(72,3)	203(73,3) [†]	222(60) [‡]	574(67,3)	15,835 p=0,000*
	SI	57(27,7)	74(26,7) [‡]	148(40) [†]	279(32,7)	
Diabetes	NO	194(94,2)	259(93,5)	354(95,7)	807(94,6)	1,567 p=0,457*
	SI	12(5,8)	18(6,5)	16(4,3)	46(5,4)	
Dislipemia	NO	78(38)	87(31,4)	104(28,1)	269(31,6)	6,039 p=0,049*
	SI	127(62)	190(68,6)	266(71,9)	583(68,4)	
Evento CV	NO	204(99)	275(99,3)	NIA	479(99,2)	p=1,000 [¶]
	SI	2(1)	2(0,7)		4(0,8)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

2.8. MARCADORES BIOLÓGICOS

Las Tablas 36 a 41, muestran los resultados de las pruebas de laboratorio y su relación con el hábito tabáquico:

2.8.1. Perfil básico

Los valores de bilirrubina, glucosa, insulina, creatinina, urea y ácido úrico son inferiores de forma estadísticamente significativa en los fumadores, también la HbA1c y la ferritina, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa. Por otro lado, encontramos mayores niveles de PCR, en general por parte de los fumadores. Los niveles de hierro son superiores en fumadores, esta diferencia es significativa los años 2010 y 2011.

En el calcio y la T4 libre no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ningún año. El nivel de TSH fue menor en los fumadores, aunque sólo fue estadísticamente significativo en dos años de los 6 estudiados.

2.8.2. Perfil lipídico

El nivel de colesterol total es superior de modo estadísticamente significativo en los exfumadores seguidos de los fumadores.

El LDL fue mayor en fumadores y exfumadores, pero sólo en los años 2009 y 2010 existieron diferencias estadísticamente significativas. El HDL fue inferior ($p < 0,01$) en todos los años para el grupo de fumadores.

La APO-A1 está elevada de forma estadísticamente significativa, exceptuando el año 2009, en exfumadores (143,5 mg/dL de media) y los fumadores presentan menores valores de APO-A1 (138,5 mg/dL de media). La APO-B100 es superior en fumadores y exfumadores con medias globales de 106,8 mg/dL y 106,6 mg/dL respectivamente, frente a los 96,8 mg/dL de los no fumadores ($p < 0,05$, excepto 2009).

Todos los años los fumadores presentaban cifras de triglicéridos superiores, siendo estos resultados estadísticamente significativos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de lipoproteína (a).

2.8.3. Perfil hepático

Los niveles más elevados de GGT, AST y ALT se han encontrado en los trabajadores exfumadores, los fumadores presentan niveles inferiores de AST y ALT y los no fumadores tienen niveles inferiores de GGT, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Los niveles medios de GGT en exfumadores son de 35,3 UI/L, en los fumadores de 31,8 UI/L y en los no fumadores de 29,8 UI/L.

2.8.4. Serie roja

Los resultados en la serie eritrocitaria, muestran que los fumadores tienen niveles de hemoglobina superior a los no fumadores y exfumadores ($p < 0,05$). Podemos observar cómo puede existir un aumento estadísticamente significativo de hasta 1,5 % el hematocrito, 3 fL el VCM y 1 pg la HCM, de los fumadores con respecto a los no fumadores. El ancho de distribución de eritrocitos (ADE), disminuye en los fumadores de forma estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en cuanto al recuento de hematíes.

2.8.5. Serie plaquetaria y blanca

En general, los recuentos de leucocitos y plaquetas son mayores en los trabajadores fumadores, aunque este último no es significativo. Los trabajadores fumadores pueden presentar hasta $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ más de leucocitos que los no fumadores.

El porcentaje de neutrófilos, basófilos y células inmaduras está hasta 3,5 %, 0,2 % y 0,2 % más elevado en los sujetos fumadores con respecto a los no fumadores. Los fumadores son los que presentan un menor porcentaje de linfocitos, teniendo un 35,33 % de media durante todos los años ($p < 0,05$). En el resto de parámetros, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 36. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2009.

2009	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO					
Bilirrubina total	0,6(0,25)	0,6(0,3)	0,6(0,3)	6,482	0,039
Calcio	9,8(0,6)	9,8(0,5)	9,8(0,33)	0,094	0,954
Glucosa	89(14)	87,5(13)	92(15)	24,518	0,000
HbA1c	5,5(0,5)	5,6(0,55)	5,6(0,78)	4,462	0,107
Insulina	4,6(3,05)	4,35(2,55)	6,5(4,4)	9,851	0,007
PCR	0,16(0,2)	0,18(0,29)	0,22(0,3)	2,323	0,313
T4 libre	0,8(0,17)	0,8(0,1)	0,8(0,1)	0,694	0,707
TSH	1,69(1,02)	1,325(1,013)	1,5(0,97)	4,889	0,087
Creatinina	0,99(0,16)	0,93(0,18)	0,98(0,17)	22,775	0,000
Ferritina	166(177,5)	153(102)	171(156,25)	1,575	0,455
Hierro	84(38,5)	87(39)	84(31)	1,627	0,443
Urea	37(11,5)	32(10)	34(10)	16,897	0,000
Ácido úrico	5(1,6)	4,9(1,3)	5,4(1,6)	16,693	0,000
Colesterol	200(43)	204(50)	213,5(46,5)	23,36	0,000
LDL	119,2(39,3)	125,7(44)	132,6(44)	15,851	0,000
HDL	51(12)	48(12)	50,5(13)	14,151	0,001
Triglicéridos	117(80)	122,5(88,5)	126,5(96,75)	6,036	0,049
Lipoproteína(a)	14,5(46,2)	20(38,1)	20,2(41,95)	0,523	0,77
APO-A1	138(26)	137,5(30,5)	140(33,5)	2,273	0,321
APO-B100	96,2(28)	105(42,45)	110(28,65)	5,575	0,062
GGT	27(19)	29(18,25)	34(20,25)	19,852	0,000
AST	21(6)	20(7)	21(8)	8,895	0,012
ALT	22(12)	21(12)	25(14)	25,493	0,000
Hematíes	5(0,4)	5(0,5)	5(0,5)	0,23	0,891
Hemoglobina	15,1(1,2)	15,3(1,1)	15,1(1,2)	15,11	0,001
Hematocrito	43,7(3,5)	44,5(3,5)	44,1(3,425)	14,367	0,001
VCM	87(4)	89(6)	88(5)	40,4	0,000
HCM	30(2)	31(2)	30(2)	33,475	0,000
ADE	11,5(0,6)	11,2(0,7)	11,4(0,6)	12,89	0,002
1ª hora de VSG	2(2)	2(3)	2(2)	3,704	0,157
2ª hora de VSG	5(6)	5(6)	5(6)	1,994	0,369
Plaquetas	222(65)	227(64,25)	221,5(56,5)	1,675	0,433
VPM	9(1)	9(1)	9(1)	2,603	0,272
Plaquetocrito	0,2(0,04)	0,2(0,04)	0,2(0,03)	7,274	0,026
ADP	14,9(3,1)	14,65(3,8)	15(3,3)	0,496	0,78
Leucocitos	6,8(2,1)	8(2,8)	6,8(1,9)	88,913	0,000
Neutrófilos	50,9(10,3)	51,8(9,33)	50,1(9,45)	13,808	0,001
Linfocitos	37(9,9)	35,45(8,33)	37,15(9,1)	13,441	0,001
Monocitos	8,3(2,4)	8,4(2,33)	8,65(2,03)	4,044	0,132
Eosinófilos	2,9(1,8)	3,05(1,63)	3,2(1,9)	2,162	0,339
Basófilos	0,6(0,2)	0,7(0,3)	0,6(0,2)	45,976	0,000
Linfocitos atípicos	1,5(0,5)	1,6(0,7)	1,6(0,4)	2,699	0,259
Células inmaduras	0,7(0,4)	0,9(0,4)	0,8(0,4)	14,784	0,001

IQR: Recorrido Intercuartílico.

Tabla 37. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2010.

2010	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Bilirrubina total	0,6(0,36)	0,5(0,3)	0,6(0,3)	37,275	0,000
Calcio	9,4(0,6)	9,4(0,5)	9,4(0,5)	6,023	0,051
Glucosa	94(15,25)	91(15)	96,5(15)	23,279	0,000
HbA1c	5,4(0,39)	5,6(0,39)	5,5(0,39)	4,663	0,097
Insulina	5,5(4,3)	5,1(3,6)	5,95(4,6)	13,394	0,001
PCR	0,2(0,2)	0,2(0,31)	0,2(0,21)	8,301	0,016
T4 libre	0,835(0,13)	0,85(0,14)	0,83(0,13)	2,121	0,346
TSH	1,61(1,01)	1,33(0,79)	1,42(0,91)	19,161	0,000
Creatinina	0,99(0,15)	0,95(0,14)	1(0,15)	23,891	0,000
Ferritina	155,5(148,25)	148(132)	158(162,25)	1,785	0,410
Hierro	87(35,5)	93(38)	90(36)	9,436	0,009
Urea	38(11)	34(12)	38(11)	53,229	0,000
Ácido úrico	5,2(1,5)	5,2(1,7)	5,65(1,6)	15,175	0,001
Colesterol	201(50)	206(53)	216(44,75)	17,533	0,000
LDL	123,8(43)	126,3(48,2)	133,8(43,6)	14,712	0,001
HDL	52(12,25)	50(12)	53(14)	15,323	0,000
Triglicéridos	110(80,25)	125(91)	120,5(86)	10,679	0,005
Lipoproteína(a)	18(34)	17(30)	18(37,75)	2,263	0,323
APO-A1	138(22)	139(20,75)	144(23)	11,774	0,003
APO-B100	97(35,5)	104,5(39,18)	106,5(30)	16,227	0,000
GGT	31(15,25)	33(21)	36(21)	19,67	0,000
AST	24(7)	22(6)	24(7)	16,741	0,000
ALT	24,5(14,25)	24(11)	26(14)	15,281	0,000
Hematíes	5(0,4)	5(0,5)	5(0,4)	2,389	0,303
Hemoglobina	15,3(1,3)	15,6(1,3)	15,35(1,15)	14,169	0,001
Hematocrito	44,45(3,8)	45,1(3,4)	44,6(3,6)	12,03	0,002
VCM	88(5,25)	91(6)	89(6)	43,859	0,000
HCM	30(1)	31(2)	31(1,75)	53,009	0,000
ADE	11,35(1,03)	11,1(1,2)	11,4(1,18)	25,857	0,000
1ª hora de VSG	2(4)	4(4)	4(4)	3,67	0,16
2ª hora de VSG	8(10)	10(11)	8(9)	1,08	0,583
Plaquetas	231(69,5)	232(73)	228(60)	2,015	0,365
VPM	9(1)	9(1)	9(1)	2,457	0,293
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	3,206	0,201
ADP	15(3,6)	15,2(3,3)	15,2(3,2)	0,991	0,609
Leucocitos	6,7(2,03)	8,2(2,7)	6,5(1,8)	135,849	0,000
Neutrófilos	51,55(10,73)	52,8(11,1)	49,65(8,88)	28,171	0,000
Linfocitos	36,3(9,3)	34,7(11)	37,6(9,43)	27,722	0,000
Monocitos	8,6(2,1)	8,4(1,9)	8,75(2,1)	6,953	0,031
Eosinófilos	3(2)	3,1(1,7)	3,2(2,18)	0,757	0,685
Basófilos	0,5(0,3)	0,6(0,3)	0,5(0,28)	60,349	0,000
Linfocitos atípicos	1(0,6)	1,1(0,5)	1,1(0,5)	3,449	0,178
Células inmaduras	0,7(0,4)	0,9(0,4)	0,8(0,4)	14,784	0,001

IQR: Recorrido Intercuartílico

Tabla 38. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2011.

2011	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Bilirrubina total	0,6(0,3)	0,5(0,2)	0,6(0,3)	16,363	0,000
Calcio	9,7(0,4)	9,6(0,5)	9,7(0,5)	1,61	0,447
Glucosa	95(14,5)	93(14)	97(16)	22,273	0,000
HbA1c	5,4(0,39)	5,5(0,39)	5,5(0,3)	3,942	0,139
Insulina	6(5)	5,6(4,75)	6,6(5,4)	12,611	0,002
PCR	0,15(0,31)	0,22(0,29)	0,19(0,22)	7,268	0,026
T4 libre	0,84(0,19)	0,855(0,15)	0,84(0,14)	1,195	0,55
TSH	1,62(1,08)	1,395(0,81)	1,55(0,92)	7,637	0,022
Creatinina	1,02(0,15)	0,98(0,14)	1,02(0,15)	36,511	0,000
Ferritina	138,5(175,25)	145(127,5)	141,5(127)	0,402	0,818
Hierro	92,5(38)	93(41)	88,5(33,5)	7,211	0,027
Urea	40(11)	36(11)	39(12)	39,026	0,000
Ácido úrico	5,4(1,9)	5,4(1,6)	5,65(1,7)	13,816	0,001
Colesterol	211(48)	218(57)	221,5(42,25)	12,554	0,002
LDL	131,6(43,45)	136,3(45,7)	138(39,7)	5,222	0,073
HDL	52(14)	50(13)	52(12)	16,983	0,000
Triglicéridos	106(86)	134(104)	125(96,5)	14,25	0,001
Lipoproteína(a)	23,5(36,75)	21(42,75)	26(47)	0,679	0,712
APO-A1	143(20)	143(18,5)	147(21)	7,59	0,022
APO-B100	96(29)	105(32)	106(29)	9,655	0,008
GGT	29(16)	32(16)	35(20)	22,803	0,000
AST	22(5)	21(6)	23(7)	11,239	0,004
ALT	22(13)	22(11)	24(12)	14,221	0,001
Hematíes	4,9(0,5)	4,9(0,39)	4,9(0,39)	1,974	0,373
Hemoglobina	15,2(1,4)	15,3(1,25)	15,2(1,18)	12,639	0,002
Hematocrito	44,4(3,88)	45,1(3,4)	44,55(3,08)	14,31	0,001
VCM	90(4,75)	92(5)	90,5(5)	46,123	0,000
HCM	31(2)	31(3)	31(2)	34,159	0,000
ADE	13,2(1,2)	12,7(1,4)	13,1(1,4)	52,546	0,000
1ª hora de VSG	5(3,5)	5(5)	5(5)	0,518	0,772
2ª hora de VSG	10(9)	11(11)	11(9)	0,403	0,818
Plaquetas	212(66,75)	221(57,5)	218(65,75)	1,474	0,478
VPM	9(1)	9(2)	9(1)	7,271	0,026
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,01	0,995
ADP	16(3,3)	16(3,5)	16(3,3)	0,961	0,618
Leucocitos	7(2)	8,4(2,7)	6,95(1,9)	130,857	0,000
Neutrófilos	49,95(9)	52,4(10,85)	49,8(9,38)	25,345	0,000
Linfocitos	37,55(8,95)	35,5(9,45)	37,8(8,58)	26,173	0,000
Monocitos	8(2)	8,1(2,05)	8(1,98)	0,643	0,725
Eosinófilos	2,9(1,8)	2,9(1,6)	3,1(1,98)	2,031	0,362
Basófilos	0,6(0,2)	0,8(0,3)	0,7(0,3)	64,408	0,000
Linfocitos atípicos	1(0,4)	1,1(0,4)	1,1(0,4)	0,65	0,723
Células inmaduras	0,5(0,2)	0,6(0,4)	0,5(0,2)	45,665	0,000

IQR: Recorrido Intercuartílico

Tabla 39. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2012.

2012	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Bilirrubina total	0,7(0,4)	0,5(0,3)	0,6(0,3)	18,515	0,000
Calcio	9,7(0,3)	9,7(0,43)	9,7(0,53)	0,319	0,852
Glucosa	96(14)	93(15)	97(17)	18,391	0,000
HbA1c	5,4(0,39)	5,5(0,45)	5,5(0,4)	9,581	0,008
Insulina	6,3(4,8)	6,1(4)	6,8(5,1)	5,246	0,073
PCR	0,16(0,28)	0,29(0,27)	0,19(0,24)	6,313	0,043
T4 libre	0,8(0,13)	0,81(0,14)	0,82(0,13)	0,231	0,891
TSH	1,49(1,24)	1,53(1,06)	1,67(1,13)	0,276	0,871
Creatinina	1,02(0,15)	0,97(0,16)	1,02(0,14)	41,366	0,000
Ferritina	122(139)	133(100,25)	152(160,75)	2,797	0,247
Hierro	90(36)	88,5(37,25)	85(38,25)	0,44	0,803
Urea	40(10)	36(10)	40(10)	34,826	0,000
Ácido úrico	5,3(1,5)	5,1(1,575)	5,5(1,5)	15,657	0,000
Colesterol	210(51)	219(55)	224(46)	10,199	0,006
LDL	133(41,6)	135,8(48,2)	139,2(43,8)	3,742	0,154
HDL	52(13)	49(13,75)	53(14)	17,924	0,000
Triglicéridos	104(79)	130,5(92)	125(107)	18,861	0,000
Lipoproteína(a)	23(34)	21(44,75)	29(48)	0,572	0,751
APO-A1	139(27)	136,5(23,25)	144,5(21)	9,144	0,01
APO-B100	98(34)	112,5(32,25)	104(31,75)	6,706	0,035
GGT	30(16)	32,5(17,75)	35(22)	22,524	0,000
AST	22(5)	21(6)	23(7)	7,613	0,022
ALT	24(12)	24(12,75)	25(13)	8,832	0,012
Hematíes	4,8(0,5)	4,9(0,5)	4,8(0,5)	0,596	0,742
Hemoglobina	15(1,3)	15,3(1,23)	15,1(1,4)	17,099	0,000
Hematocrito	43,7(3,83)	44,85(3,5)	44,5(3,77)	17,99	0,000
VCM	90,5(5)	93(6)	91(5)	36,045	0,000
HCM	31(2)	32(2)	31(2)	25,024	0,000
ADE	12,4(0,81)	12,2(0,79)	12,3(0,9)	12,253	0,002
1ª hora de VSG	4(4)	5(5,25)	4(6)	1,145	0,564
2ª hora de VSG	9(10)	10(10)	10(10)	1,62	0,445
Plaquetas	228,5(66)	232(68,25)	228(65,75)	1,767	0,413
VPM	9(2)	9(1)	9(1)	3,401	0,183
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	1,439	0,487
ADP	15,2(3,5)	15,5(3,4)	15,5(3,15)	1,613	0,446
Leucocitos	6,6(1,95)	8,2(3)	6,9(2,1)	103,881	0,000
Neutrófilos	49,7(10,08)	53,2(11,8)	50,25(9,55)	18,767	0,000
Linfocitos	37,4(10,23)	34,9(9,95)	36,4(9,09)	15,039	0,001
Monocitos	8,45(1,9)	8,1(1,9)	8,5(2,2)	8,947	0,011
Eosinófilos	3(1,7)	2,9(1,6)	3,15(2,1)	2,703	0,259
Basófilos	0,6(0,3)	0,8(0,4)	0,7(0,2)	56,099	0,000
Linfocitos atípicos	1,1(0,5)	1,2(0,5)	1,1(0,5)	1,71	0,425
Células inmaduras	0,6(0,4)	0,8(0,4)	0,7(0,4)	38,67	0,000

IQR: Recorrido Intercuartílico

Tabla 40. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2013.

2013	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Glucosa	94(14,25)	91(14,25)	96(16)	37,556	0,000
Creatinina	1(0,15)	0,95(0,15)	0,99(0,14)	30,789	0,000
Ácido úrico	5,3(1,6)	5,1(1,6)	5,65(1,6)	16,98	0,000
Colesterol	210(48,25)	213(49,25)	216(49)	1,879	0,391
LDL	132,8(40)	133,1(43,95)	132(44,2)	0,318	0,853
HDL	52(12)	50(12)	52(14)	11,677	0,003
Triglicéridos	110,5(78,75)	121(89)	122(86,25)	8,503	0,014
GGT	31(18,25)	33,5(20)	36(20)	17,847	0,000
AST	22(6)	22(6,25)	23(6)	6,604	0,037
ALT	25(12)	24(11)	26(12)	5,602	0,061
Hematíes	5,1(0,5)	5(0,5)	5(0,4)	1,912	0,384
Hemoglobina	15,3(1,4)	15,7(1,2)	15,4(1,2)	19,273	0,000
Hematocrito	45(4,53)	46,5(4,3)	45,7(5)	13,313	0,001
VCM	91(5)	93(6)	91(5)	84,124	0,000
HCM	31(2)	32(3)	31(2)	32,097	0,000
ADE	12,4(0,9)	12,3(1)	12,4(0,9)	10,96	0,004
1ª hora de VSG	3,5(3)	4(4)	4(4)	1,622	0,444
2ª hora de VSG	8(7,75)	8(8)	8(7)	0,569	0,752
Plaquetas	241,5(74,75)	244,5(67,75)	238(66,25)	0,901	0,637
VPM	9(2)	9(1)	9(1)	2,423	0,298
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	2,418	0,298
ADP	15,2(3,7)	15,5(3)	15,65(3,5)	1,829	0,401
Leucocitos	6,4(1,9)	7,65(2,7)	6,4(2)	62,712	0,000
Neutrófilos	50,4(10,25)	51,7(10,28)	49,55(9,72)	15,906	0,000
Linfocitos	37,15(10,28)	35,85(9,63)	38(9,28)	14,081	0,001
Monocitos	8,3(2,28)	8(1,9)	8,25(2,13)	3,781	0,151
Eosinófilos	3(1,58)	2,9(1,9)	3,3(2,13)	3,734	0,155
Basófilos	0,063(0,3)	0,9(0,5)	0,7(0,3)	52,002	0,000
Linfocitos atípicos	1,4(0,5)	1,4(0,5)	1,5(0,6)	3,717	0,156
Células inmaduras	0,7(0,4)	0,8(0,4)	0,7(0,325)	7,849	0,02

IQR: Recorrido Intercuartílico

Tabla 41. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en 2014.

2014	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Glucosa	92(14,5)	90(14,5)	93(14,25)	18,435	0,000
Creatinina	0,98(0,15)	0,94(0,15)	0,99(0,15)	23,433	0,000
Ácido úrico	5,1(1,55)	5(1,4)	5,4(1,6)	18,47	0,000
Colesterol	201(41)	202(49)	209(41,25)	6,254	0,044
LDL	124,6(34,9)	125(43,2)	125,6(38,2)	2,37	0,306
HDL	53(14,5)	51(14)	54(14)	12,3	0,002
Triglicéridos	102(74)	116(79)	110(77,25)	9,385	0,009
GGT	31(18,5)	32(19)	36(21)	21,572	0,000
AST	23(5)	22(7)	23(7)	9,851	0,007
ALT	24(10,5)	24(12,5)	26(12)	20,619	0,000
Hematíes	4,9(0,5)	4,9(0,5)	4,9(0,5)	0,007	0,996
Hemoglobina	15(1,2)	15,4(1,2)	15,2(1,2)	22,627	0,000
Hematocrito	44,4(3,25)	45,6(3,5)	44,9(3,8)	18,421	0,000
VCM	91(5)	94(6)	92(6)	34,161	0,000
HCM	31(2)	32(2)	31(2)	39,412	0,000
ADE	11,9(0,81)	11,8(0,89)	11,9(0,9)	21,777	0,000
1ª hora de VSG	3(4)	4(4)	4(4)	0,34	0,844
2ª hora de VSG	8(7)	8(8)	8(7)	0,000	0,985
Plaquetas	229(66)	231(63)	226(64)	1,536	0,464
VPM	9(2)	9(1)	9(1)	1,518	0,468
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	2,463	0,292
ADP	15,2(3,5)	15,2(3)	15,2(3,4)	1,026	0,599
Leucocitos	6,6(2,1)	8(3)	6,8(1,95)	100,873	0,000
Neutrófilos	50,4(9,6)	51,6(10,8)	49,9(9,55)	9,446	0,009
Linfocitos	36,4(9,15)	35,7(9,5)	37,4(9,65)	8,158	0,017
Monocitos	8,2(2,3)	8(2,2)	8,2(2,1)	4,337	0,114
Eosinófilos	3,1(2,15)	3,1(1,9)	3,3(2,05)	1,218	0,544
Basófilos	0,7(0,3)	0,8(0,4)	0,7(0,3)	44,012	0,000
Linfocitos atípicos	1,1(0,45)	1,2(0,5)	1,2(0,5)	0,894	0,64
Células inmaduras	0,7(0,3)	0,8(0,4)	0,6(0,35)	17,54	0,000

IQR: Recorrido Intercuartílico.

2.9. MARCADORES FUNCIONALES

En las Tablas 42 a 47, se recogen los parámetros espirométricos estudiados y su relación con el hábito tabáquico.

En los trabajadores con hábito tabáquico se han encontrado los valores más bajos en todos los parámetros medidos en la espirometría, excepto en el FEV₁/PEF que era mayor, y la diferencia es estadísticamente significativa en todos los años estudiados.

Podemos observar que la mediana de la FVC en fumadores es de 81,6 % y de los no fumadores es de 86,6 %, y los valores medios de FEV₁ son de 92,6 % en fumadores y de 99,5 % en no fumadores.

Además, viendo la media global de los 6 años, los trabajadores con FVC patológica son un 33 % fumadores y un 41,1 % exfumadores, y los que presentan un FEV₁ patológico son un 41,5 % fumadores y un 31,6 % exfumador, siendo estas diferencias estadísticamente significativas todos los años exceptuando el 2009, y el FEV₁ de 2012. Los fumadores presentaban todos los años un mayor riesgo de tener el valor PEF patológico (p<0,001).

Tabla 42. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2009.

2009		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	p
ESPIROMETRÍA						
	FVC	84,5(17)	82(16)	83(16)	480(61,9)	7,086 p=0,029**
	FEV₁	100(19)	95(19)	98(17)	695(89,7)	13,705 p=0,001**
	FEV₁/FVC	117(11)	116(12)	118,5(11,25)	477(99,2)	13,22 p=0,001**
	PEF	83(25,5)	79(27)	88(30,25)	448(57,8)	19,346 p=0,000**
	FEF_{25/75%}	128(42)	116(45)	130(45,5)	749(96,6)	28,569 p=0,000**
	FEV₁/PEF	117(40,25)	119(42)	108(34,5)	440(57,2)	13,922 p=0,001**
FVC	Normal	132(66,7)	170(60,1)	178(60,5)	480(61,9)	2,539 p=0,281*
	Patológico	66(33,3)	113(39,9)	116(39,5)	295(38,1)	
FEV₁	Normal	181(91,4)	245(86,6)	269(91,5)	695(89,7)	4,644 p=0,098*
	Patológico	17(8,6)	38(13,4)	25(8,5)	80(10,3)	
FEV₁/FVC	Normal	198(100)	279(98,6)	NIA	477(99,2)	p=0,119 [¶]
	Patológico	0(0)	4(1,4)		4(0,8)	
PEF	Normal	117(59,1)	141(49,8) [‡]	190(64,6) [†]	448(57,8)	13,134 p=0,001*
	Patológico	81(40,9)	142(50,2) [†]	104(35,4) [‡]	327(42,2)	
FEF_{25/75%}	Normal	193(97,5)	273(96,5)	283(96,3)	749(96,6)	0,584 p=0,747*
	Patológico	5(2,5)	10(3,5)	11(3,7)	26(3,4)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 43. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2010.

2010		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ESPIROMETRÍA						
FVC		84(17)	77(16)	79(15)	29,658	p=,000**
FEV ₁		99(18)	90(16)	93(15)	42,478	p=0,000**
FEV ₁ /FVC		116(14)	116(15)	118(11,5)	14,515	p=0,001**
PEF		82(26)	77(24,25)	84(25)	22,383	p=0,000**
FEF _{25/75%}		121,5(41,75)	112(42)	123(43,5)	27,914	p=0,000**
FEV ₁ /PEF		118,5(36,75)	119,5(41,25)	109(35)	19,712	p=0,000**
FVC	Normal	130(64) [†]	136(44,3) ^{*-}	153(49,4)	419(51,1)	19,661 p=0,000*
	Patológico	73(36) [‡]	171(55,7) [†]	157(50,6)	401(48,9)	
FEV ₁	Normal	185(91,1) [†]	242(78,8) [‡]	273(88,1)	700(85,4)	17,718 p=0,000*
	Patológico	18(8,9) [‡]	65(21,2) [†]	37(11,9)	120(14,6)	
FEV ₁ /FVC	Normal	200(98,5)	304(99)	NIA	505(98,8)	p=0,452 [¶]
	Patológico	3(1,5)	3(1)		6(1,2)	
PEF	Normal	114(56,2)	130(42,3) [‡]	183(59) [†]	427(52,1)	19,013 p=0,000*
	Patológico	89(43,8)	177(57,7) [†]	127(41) [‡]	393(47,9)	
FEF _{25/75%}	Normal	198(97,5)	286(93,2) [‡]	301(97,1)	785(95,7)	8,003 p=0,018*
	Patológico	5(2,5)	21(6,8) [†]	9(2,9)	35(4,3)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 44. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2011.

2011		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ESPIROMETRÍA						
FVC		84(18)	79(18)	79(16)	12,132	p=0,002**
FEV ₁		98(17)	91(18)	95(17)	28,631	p=0,000**
FEV ₁ /FVC		117(12)	114(15)	117(13)	17,145	p=0,000**
PEF		82(24)	76(28)	83(24)	21,333	p=0,000**
FEF _{25/75%}		121(45)	109(44)	124(44)	32,917	p=0,000**
FEV ₁ /PEF		119(41)	117(38)	110(31)	14,64	p=0,001**
FVC	Normal	129(61,1) [†]	153(48,6)	158(48,6)	440(51,7)	19,661 p=0,000*
	Patológico	82(38,9) [‡]	162(51,4)	167(51,4)	411(48,3)	
FEV ₁	Normal	192(91) [†]	257(81,6) [‡]	279(85,8)	728(85,5)	17,718 p=0,000*
	Patológico	19(9) [‡]	58(18,4) [†]	46(14,2)	123(14,5)	
FEV ₁ /FVC	Normal	210(99,5)	313(99,4)	NIA	523(99,4)	p=0,452 [¶]
	Patológico	1(0,5)	2(0,6)		3(0,6)	
PEF	Normal	123(58,3) [†]	131(41,6) [‡]	184(56,6) [†]	438(51,5)	19,013 p=0,000*
	Patológico	88(41,7) [‡]	184(58,4) [†]	141(43,4) [‡]	413(48,5)	
FEF _{25/75%}	Normal	203(96,2)	296(94)	317(97,5)	816(95,9)	8,003 p=0,018*
	Patológico	8(3,8)	19(6)	8(2,5)	35(4,1)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 45. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2012

2012		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	p
ESPIROMETRÍA						
FVC		91(17)	85(19,5)	86(17)	19,288	p=0,000**
FEV₁		106(18)	99(19)	102(17)	27,133	p=0,000**
FEV₁/FVC		116(13)	114(15,75)	117(13)	8,054	p=0,018**
PEF		93(20,5)	86(28)	93(24)	22,071	p=0,000**
FEF_{25/75%}		135(49)	116(43,75)	132(46)	29,03	p=0,000**
FEV₁/PEF		113(27,5)	113(36,75)	106(30)	17,205	p=0,000**
FVC	Normal	162(80,6) [†]	196(65,3) [‡]	242(72,9)	600(72)	14,122 p=0,001*
	Patológico	39(19,4) [‡]	104(34,7) [†]	90(27,1)	233(28)	
FEV₁	Normal	188(93,5)	273(91)	312(94)	773(92,8)	2,302 p=0,316*
	Patológico	13(6,5)	27(9)	20(6)	60(7,2)	
FEV₁/FVC	Normal	201(100)	298(99,3)	NIA	499(9,6)	p=0,358 [¶]
	Patológico	0(0)	2(0,7)		2(0,4)	
PEF	Normal	156(77,6)	196(65,3) [‡]	258(77,7) [†]	610(73,2)	14,912 p=0,001*
	Patológico	45(22,4)	104(34,7) [†]	74(22,3) [‡]	223(26,8)	
FEF_{25/75%}	Normal	196(97,5)	292(97,3)	322(97)	810(97,2)	0,144 p=0,931*
	Patológico	5(2,5)	8(2,7)	10(3)	23(2,8)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 46. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2013

2013		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	p
ESPIROMETRÍA						
FVC		91(17)	85(19,5)	86(17)	19,288	p=0,000**
FEV₁		95(16,75)	88(18,5)	88(17,75)	24,626	p=0,000**
FEV₁/FVC		108(19)	98(20,5)	101(18)	35,467	p=0,000**
PEF		114(11,75)	111(13)	115(11)	28,686	p=0,000**
FEF_{25/75%}		92(24)	86(28)	95(25)	29,246	p=0,000**
FEV₁/PEF		130(38,75)	113(48)	126(44,5)	39,718	p=0,000**
FVC	Normal	169(84,5) [†]	207(73,7) [‡]	258(75)	634(76,8)	8,842 p=0,012*
	Patológico	31(15,5) [‡]	74(26,3) [†]	86(25)	191(23,2)	
FEV₁	Normal	190(95)	247(87,9) [‡]	330(95,9) [†]	767(93)	16,923 p=0,000*
	Patológico	10(5)	34(12,1) [†]	14(4,1) [‡]	58(7)	
FEV₁/FVC	Normal	200(100)	277(98,6)	NIA	477(99,2)	p=0,115 [¶]
	Patológico	0(0)	4(1,4)		4(0,8)	
PEF	Normal	152(76)	174(61,9) [‡]	262(76,2) [†]	588(71,3)	18,201 p=0,000*
	Patológico	48(24)	107(38,1) [†]	82(23,8) [‡]	237(28,7)	
FEF_{25/75%}	Normal	198(99)	269(95,7) [‡]	340(98,8)	807(97,8)	8,726 p=0,013*
	Patológico	2(1)	12(4,3) [†]	4(1,2)	18(2,2)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

Tabla 47. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en 2014.

2014		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ESPIROMETRÍA						
FVC		90(17,25)	82(18)	84(16)	19,745	p=0,000**
FEV₁		99(17)	93(20)	95,5(18)	30,315	p=0,000**
FEV₁/FVC		111,5(14,25)	109(14)	113(11,25)	17,708	p=0,000**
PEF		88(22,25)	86(21,5)	90(24)	19,51	p=0,000**
FEF_{25/75%}		115(51)	99(44,5)	118,5(48,25)	31,115	p=0,000**
FEV₁/PEF		110(31)	108(29)	102(26,25)	16,651	p=0,000**
FVC	Normal	150(75,8) [†]	162(60,2) [‡]	231(65,3)	543(66,1)	12,507 p=0,002*
	Patológico	48(24,2) [‡]	107(39,8) [†]	123(34,7)	278(33,9)	
FEV₁	Normal	182(91,9) [†]	216(80,3) [‡]	320(90,4) [†]	718(87,5)	18,947 p=0,000*
	Patológico	16(8,1) [‡]	53(19,7) [†]	34(9,6) [‡]	103(12,5)	
FEV₁/FVC	Normal	195(98,5)	268(99,6)	NIA	463(99,1)	p=0,207 [¶]
	Patológico	3(1,5)	1(0,4)		4(0,9)	
PEF	Normal	140(70,7)	165(61,3) [‡]	256(72,3) [†]	561(68,3)	9,193 p=0,01*
	Patológico	58(29,3)	104(38,7) [†]	98(27,7) [‡]	260(31,7)	
FEF_{25/75%}	Normal	191(96,5)	257(95,9)	340(96)	788(96,1)	0,103 p=0,95*
	Patológico	7(3,5)	11(4,1)	14(4)	32(3,9)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

[†]: Residuos corregidos >1,96. / [‡]: Residuos corregidos < -1,96.

[¶] Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SEGÚN EL CONSUMO DE TABACO (Nº CIGARRILLOS/DÍA)

En las Tablas 48 a 50 se muestran las correlaciones entre las distintas variables de estudio y el número de cigarrillos. La Tabla 48, incluye sujetos fumadores, es decir aquellos que fuman al menos un cigarrillo diario. En la Tabla 49 se comparan fumadores y no fumadores. Y la Tabla 50 muestra las correlaciones de sujetos fumadores respecto a exfumadores. Se ha realizado un análisis de correlación lineal (Rho de Spearman), los coeficientes de correlación mostrados en este apartado (r), corresponden a los más elevados obtenidos durante todos los años de estudios en las Tablas 48 a 50.

3.2. SOCIODEMOGRÁFICAS

El consumo de tabaco se correlaciona de forma negativa con la edad, aunque esta correlación sólo es estadísticamente significativa cuando comparamos a los fumadores con los exfumadores, de modo que a medida que aumenta la edad el consumo de cigarrillos es menor.

3.3. HÁBITOS TÓXICOS

El alcohol y el consumo de tabaco no se han correlacionado de modo estadísticamente significativo dentro del grupo de fumadores, ni dentro del grupo de fumador con respecto a exfumador. Por otro lado, si hay una correlación estadísticamente significativa y positiva cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores ($r=0,14$), de modo que un fumador consume mayor cantidad de alcohol a la semana que un no fumador, y el aumento de consumo de cigarrillos/día hace que aumenta la ingesta de alcohol semanal.

3.4. ANTROPOMÉTRICAS

Dentro de las variables antropométricas, al comparar a fumadores con exfumadores, encontramos que el peso, IMC y el perímetro abdominal, disminuyen al aumentar el número de cigarrillos de forma estadísticamente significativo todos los años de estudio (IMC: $r=-0,26$; perímetro A: $r=-0,23$). Entre fumadores y no fumadores encontramos la misma correlación (exceptuando el IMC en el 2010 y el perímetro abdominal en 3 años que no han sido estadísticamente significativo), pero el coeficiente de correlación es más bajo (IMC: $r=-0,17$; perímetro A: $r=-0,1$).

3.5. CONSTANTES VITALES

Cuando se han analizado fumadores y exfumadores con respecto a las cifras de TAS y TAD, la correlación ha sido negativa ($r=-0,21$ y $r=-0,27$). Por otro lado, la frecuencia cardíaca aumenta, de modo estadísticamente significativo, con el aumento del consumo de cigarrillos/día ($r=0,3$) en todas las categorías comparadas.

3.6. MARCADORES BIOLÓGICOS

La bilirrubina disminuye al aumentar el número de cigarrillos/día de forma estadísticamente significativa la mayoría de los años, y esta disminución es superior cuando se comparan a fumadores con no fumadores, por otro lado, el calcio disminuye también con el consumo de tabaco, pero sólo se correlacionó de forma estadísticamente significativa en el 2011.

Los niveles de glucosa disminuyen al aumentar el consumo de tabaco, el coeficiente de correlación es más elevado en fumadores con respecto a exfumadores ($r=-0,19$) que con

respecto a no fumadores ($r=-0,16$). Siendo esta relación estadísticamente significativa. La insulina también disminuye con el aumento del número de cigarrillos, pero esta asociación solamente ha sido estadísticamente significativa cuando se compara a fumadores con exfumadores.

La PCR aumenta con el consumo de tabaco, siendo estadísticamente significativo cuando comparamos a fumadores con respecto a los otros dos grupos. De modo que existe un aumento de la PCR al aumentar el consumo de cigarrillos/día con respecto a no fumadores ($r=0,22$) y exfumadores ($r=0,2$).

Respecto a la creatinina ($r=-0,28$), urea ($r=-0,3$) y ácido úrico ($r=-0,15$) presentan una correlación negativa con el número de cigarrillos, siendo esta relación estadísticamente significativa, exceptuando el ácido úrico donde sólo encontramos una correlación estadísticamente significativa cuando comparamos a fumadores con exfumadores. Por lo que un mayor consumo de tabaco se relaciona con descensos de creatinina, urea y ácido úrico (sólo con respecto a exfumadores).

Al comparar a los fumadores con los exfumadores, observamos que el colesterol y el LDL se correlacionan de forma negativa, pero únicamente de forma estadísticamente significativa los años 2009 y 2010. El HDL disminuye con el consumo de cigarrillos/día, esta disminución es más elevada al comparar con sujetos exfumadores ($r=-0,18$). Los triglicéridos aumentan con el consumo de tabaco ($r=0,21$), cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores.

La APO-A1 se correlaciona de forma negativa con el consumo de tabaco ($r=-0,24$ fumadores respecto a exfumadores) y la APO-B100 de forma positiva ($r=0,21$ en fumadores con respecto a no fumadores). Aunque estas correlaciones no han resultado estadísticamente significativas en la mayoría de los años.

En nuestro estudio la GGT aumenta con el número de cigarrillos/día, siendo estadísticamente significativo dentro del grupo de fumadores ($r=0,21$), y comparando a fumadores respecto a no fumadores ($r=0,16$). Los valores de AST y ALT disminuyen cuando aumenta el consumo de tabaco ($r=-0,15$ y $-0,17$ respectivamente en fumadores con respecto a exfumadores; $p<0,05$), entre fumadores y no fumadores no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Dentro de los fumadores la hemoglobina aumenta al incrementarse el consumo de tabaco ($r=0,14$), este aumento es mayor cuando los comparamos con los trabajadores no fumadores ($r=0,23$) y exfumadores ($r=0,19$). El hematocrito, el VCM y la HCM aumenta y el ADE disminuye con el consumo de tabaco cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores, cuando se comparan con los exfumadores, el coeficiente es menor, pero estas correlaciones son estadísticamente significativas para ambos grupos. Dentro del grupo de los fumadores no encontramos resultados estadísticamente significativos todos los años.

Los leucocitos aumentan al aumentar el consumo de tabaco, dicha relación es mayor cuando comparamos a expuestos al tabaco con no expuestos. De modo que el dentro de los fumadores el coeficiente de correlación es $r=0,44$. En el grupo de fumadores y exfumadores de $r=0,48$ y en el grupo de fumadores y no fumadores de $r=0,5$, encontrando esta correlación todos los años estadísticamente significativa. Resultados similares se observan con los neutrófilos, basófilos y células inmaduras. Por otra parte, existe una disminución estadísticamente significativa de los linfocitos con el mayor consumo de tabaco.

3.7. MARCADORES FUNCIONALES

De modo general los valores espirométricos, excepto el FEV_1/PEF , disminuyen al aumentar el consumo de tabaco, estos resultados son estadísticamente significativos la mayoría de los años.

En la FVC podemos ver que el coeficiente de correlación dentro del grupo de fumadores es más bajo ($r=-0,22$), sin embargo, cuando lo comparamos con los no fumadores esta correlación es más fuerte ($r=-0,26$). La FVC no ha resultado significativa en el análisis que incluye a los exfumadores.

Un aumento en el número de cigarrillos/día disminuye la FEV_1 , y el coeficiente de correlación es mayor al comparar a los trabajadores fumadores con los no fumadores ($r=-0,29$ en fumadores y $r=-0,33$ en fumadores con respecto a no fumadores).

FEV_1/PEF aumenta con el consumo de tabaco, pero esta correlación solo es significativa cuando comparamos a fumadores con exfumadores.

El coeficiente de correlación entre consumo de tabaco y $FEF_{25/75\%}$, es más elevado al comparar a fumadores con no fumadores ($r=-0,28$ en fumadores $r=-0,31$ en fumadores con respecto a no fumadores).

Tabla 48. Relación de nº de cigarrillos/día con variables sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas, constantes vitales, marcadores biológicos y funcionales en sujetos fumadores (1 cigarrillo o más).

Coeficiente de correlación de Spearman (p)						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas y constantes vitales						
Edad	-0,029(0,613)	0,048(0,997)	-0,063(0,252)	0,018(0,751)	-0,012(0,841)	-0,032(0,592)
Consumo alcohol	0,055(0,431)	0,054(0,337)	-0,058(0,316)	0,06(0,342)	0,029(0,663)	0,124(0,048)
Peso	-0,045(0,439)	0,008(0,888)	-0,114(0,04)	-0,084(0,139)	-0,089(0,133)	-0,089(0,144)
IMC	-0,065(0,261)	-0,018(0,753)	-0,153(0,006)	-0,076(0,183)	-0,107(0,071)	-0,103(0,091)
Perímetro A	0,058(0,32)	0,097(0,081)	-0,026(0,644)	0,066(0,256)	0,026(0,667)	-0,03(0,626)
TAS	0,029(0,62)	0,042(0,46)	0,034(0,544)	0,076(0,178)	0,032(0,591)	0,071(0,241)
TAD	0,043(0,457)	0,015(0,793)	0,014(0,802)	0,043(0,448)	-0,019(0,744)	0,044(0,466)
FC	0,189(0,001)	0,2(0,000)	0,248(0,000)	0,303(0,000)	0,283(0,000)	0,267(0,000)
Marcadores biológicos						
Bilirrubina total	0,032(0,713)	-0,155(0,005)	-0,264(0,002)	-0,186(0,102)		
Calcio	-0,065(0,476)	0,039(0,485)	-0,157(0,07)	0,026(0,823)		
Glucosa	-0,039(0,494)	-0,015(0,78)	-0,043(0,432)	-0,026(0,645)	-0,002(0,976)	-0,182(0,002)
HbA1c	0,871(0,024)	0,126(0,022)	0,038(0,492)	0,11(0,053)		
Insulina	-0,221(0,102)	0,012(0,839)	-0,018(0,764)	0,042(0,458)		
PCR	0,097(0,444)	0,239(0,000)	0,118(0,173)	0,143(0,22)		
Creatinina	-0,127(0,026)	-0,108(0,05)	-0,163(0,003)	-0,171(0,002)	-0,254(0,000)	-0,188(0,002)
Urea	0,043(0,624)	-0,113(0,04)	-0,208(0,000)	-0,172(0,002)		
Ácido úrico	0,022(0,694)	-0,032(0,558)	-0,078(0,154)	-0,007(0,907)	-0,024(0,68)	-0,017(0,784)
Colesterol	0,048(0,4)	0,038(0,494)	0,013(0,808)	0,062(0,276)	0,035(0,558)	0,12(0,047)
LDL	0,10 (0,871)	0,46(0,408)	-0,005(0,929)	0,076(0,185)	0,077(0,206)	0,131(0,032)
HDL	-0,052(0,361)	-0,142(0,01)	-0,083(0,133)	-0,129(0,023)	-0,102(0,085)	0,017(0,778)
Triglicéridos	0,119(0,036)	0,142(0,01)	0,073(0,187)	0,107(0,058)	0,082(0,168)	0,069(0,255)
APO-A1	-0,003(0,98)	-0,081(0,141)	-0,108(0,213)	-0,088(0,444)		
APO-B100	0,111(0,373)	0,096(0,081)	-0,077(0,375)	0,108(0,347)		
GGT	0,088(0,124)	0,207(0,000)	0,063(0,253)	0,126(0,027)	0,134(0,024)	0,125(0,038)
AST	0,046(0,416)	-0,042(0,443)	-0,086(0,117)	-0,098(0,084)	-0,023(0,699)	-0,001(0,993)
ALT	0,036(0,534)	-0,017(0,753)	-0,073(0,187)	-0,099(0,08)	-0,078(0,189)	-0,028(0,64)
Hemoglobina	0,127(0,025)	0,09(0,103)	0,118(0,033)	0,113(0,048)	0,111(0,06)	0,144(0,017)
Hematocrito	0,151(0,008)	0,073(0,184)	0,13(0,019)	0,14(0,014)	0,104(0,079)	0,112(0,063)

VCM	0,079(0,168)	0,097(0,079)	0,08(0,149)	0,145(0,011)	0,176(0,003)	0,113(0,062)
HCM	0,058(0,308)	0,106(0,055)	0,072(0,194)	0,113(0,048)	0,142(0,016)	0,138(0,023)
ADE	-0,201(0,028)	-0,033(0,556)	-0,051(0,358)	0,017(0,762)	-0,049(0,413)	-0,186(0,002)
Leucocitos	0,435(0,000)	0,34(0,000)	0,321(0,000)	0,438(0,000)	0,394(0,000)	0,344(0,000)
Neutrófilos	0,125(0,028)	0,051(0,351)	-0,014(0,803)	0,079(0,166)	0,11(0,073)	0,059(0,326)
Linfocitos	-0,132(0,02)	-0,103(0,063)	-0,025(0,657)	-0,086(0,134)	-0,169(0,006)	-0,059(0,331)
Monocitos	0,014(0,807)	0,072(0,192)	0,039(0,482)	-0,009(0,874)	0,125(0,041)	-0,015(0,802)
Eosinófilos	0,007(0,904)	0,13(0,018)	0,138(0,013)	-0,012(0,831)	0,009(0,887)	-0,012(0,838)
Basófilos	0,334(0,000)	0,323(0,000)	0,298(0,000)	0,33(0,000)	0,35(0,000)	0,28(0,000)
Inmaduras	0,309(0,001)	0,245(0,000)	0,145(0,009)	0,303(0,000)	0,261(0,000)	0,232(0,000)
Marcadores funcionales						
FVC	-0,131(0,028)	-0,149(0,009)	-0,079(0,166)	-0,17(0,003)	-0,217(0,000)	-0,015(0,809)
FEV ₁	-0,2(0,001)	-0,192(0,001)	-0,187(0,001)	-0,247(0,000)	-0,286(0,000)	-0,137(0,025)
FEV ₁ /FVC	-0,172(0,004)	-0,068(0,236)	-0,2(0,000)	-0,108(0,063)	-0,152(0,011)	-0,175(0,004)
PEF	-0,198(0,001)	-0,134(0,02)	-0,16(0,005)	-0,2(0,000)	-0,2(0,001)	-0,17(0,005)
FEF _{25/75%}	-0,196(0,001)	-0,154(0,007)	-0,238(0,000)	-0,24(0,000)	-0,278(0,000)	-0,225(0,000)
FEV ₁ /PEF	0,132(0,027)	0,048(0,405)	0,073(0,197)	0,048(0,404)	0,035(0,562)	0,087(0,153)

Tabla 49. Relación de nº de cigarrillos/día con variables sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas, constantes vitales, marcadores biológicos y funcionales en sujetos fumadores respecto a no fumadores.

	Coeficiente de correlación de Spearman (p)					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas y constantes vitales						
Edad	-0,032(0,462)	-0,047(0,272)	-0,029(0,495)	-0,016(0,707)	-0,012(0,841)	-0,037(0,416)
Consumo alcohol	0,109(0,04)	0,079(0,069)	0,068(0,134)	0,106(0,031)	0,131(0,009)	0,144(0,003)
Peso	-0,109(0,014)	-0,065(0,13)	-0,158(0,000)	-0,157(0,000)	-0,156(0,000)	-0,124(0,007)
IMC	-0,127(0,004)	-0,077(0,075)	-0,168(0,000)	-0,152(0,000)	-0,17(0,000)	-0,131(0,004)
Perímetro A	-0,088(0,05)	-0,005(0,9)	-0,097(0,024)	-0,064(0,149)	-0,091(0,046)	-0,074(0,109)
TAS	-0,054(0,228)	0,013(0,771)	-0,004(0,927)	0,024(0,583)	-0,006(0,891)	0,003(0,953)
TAD	-0,051(0,254)	-0,018(0,68)	-0,055(0,201)	-0,059(0,179)	-0,056(0,213)	-0,022(0,636)
FC	0,16(0,000)	0,227(0,000)	0,2(0,000)	0,251(0,000)	0,252(0,000)	0,211(0,000)
Marcadores biológicos						
Bilirrubina total	-0,068(0,317)	-0,213(0,000)	-0,297(0,000)	-0,377(0,000)		
Calcio	-0,031(0,657)	-0,053(0,217)	-0,131(0,043)	-0,019(0,834)		
Glucosa	-0,073(0,097)	-0,115(0,007)	-0,096(0,023)	-0,102(0,02)	-0,124(0,006)	-0,159(0,000)
HbA1c	0,115(0,805)	0,115(0,007)	0,082(0,054)	0,144(0,001)		
Insulina	-0,149(0,152)	-0,057(0,198)	-0,101(0,031)	-0,028(0,523)		
PCR	0,095(0,334)	0,189(0,000)	0,187(0,004)	0,217(0,022)		
Creatinina	-0,209(0,000)	-0,19(0,000)	-0,261(0,000)	-0,27(0,000)	-0,282(0,000)	-0,241(0,000)
Urea	-0,222(0,001)	-0,283(0,000)	-0,302(0,000)	-0,246(0,000)		
Ácido úrico	0,006(0,893)	-0,024(0,582)	-0,044(0,298)	-0,045(0,307)	-0,023(0,607)	-0,03(0,511)
Colesterol	0,069(0,117)	0,074(0,085)	0,071(0,092)	0,077(0,078)	0,043(0,34)	0,065(0,152)
LDL	-0,63(0,156)	0,68 (0,120)	0,038(0,375)	0,051(0,249)	0,063(0,172)	-0,049(0,292)
HDL	-0,119(0,006)	-0,152(0,000)	-0,156(0,000)	-0,161(0,000)	-0,134(0,003)	-0,068(0,136)
Triglicéridos	0,107(0,015)	0,174(0,000)	0,161(0,000)	0,207(0,000)	0,123(0,006)	0,145(0,001)
APO-A1	0,054(0,577)	-0,061(0,159)	-0,09(0,165)	-0,044(0,633)		
APO-B100	0,145(0,129)	0,15(0,000)	0,122(0,062)	0,214(0,019)		
GGT	0,074(0,092)	0,155(0,000)	0,123(0,004)	0,135(0,002)	0,157(0,000)	0,114(0,012)
AST	-0,042(0,341)	-0,135(0,002)	-0,116(0,006)	-0,081(0,063)	-0,077(0,088)	-0,063(0,165)
ALT	-0,045(0,306)	-0,046(0,284)	-0,055(0,192)	-0,024(0,583)	-0,04(0,372)	-0,072(0,115)
Hemoglobina	0,167(0,000)	0,148(0,001)	0,152(0,000)	0,182(0,000)	0,172(0,000)	0,234(0,000)
Hematocrito	0,184(0,000)	0,141(0,001)	0,173(0,000)	0,2(0,000)	0,156(0,000)	0,209(0,000)

VCM	0,26(0,000)	0,27(0,000)	0,268(0,000)	0,274(0,000)	0,285(0,000)	0,248(0,000)
HCM	0,224(0,000)	0,287(0,000)	0,235(0,000)	0,22(0,000)	0,251(0,000)	0,273(0,000)
ADE	-0,273(0,000)	-0,165(0,000)	-0,268(0,000)	-0,128(0,004)	-0,128(0,004)	-0,212(0,000)
Leucocitos	0,442(0,000)	0,455(0,000)	0,456(0,000)	0,499(0,000)	0,425(0,000)	0,43(0,000)
Neutrófilos	0,107(0,014)	0,101(0,018)	0,126(0,003)	0,168(0,000)	0,129(0,006)	0,107(0,019)
Linfocitos	-0,124(0,005)	-0,13(0,002)	-0,151(0,000)	-0,169(0,000)	-0,15(0,001)	-0,102(0,025)
Monocitos	0,029(0,514)	-0,012(0,777)	0,034(0,432)	-0,089(0,045)	-0,029(0,529)	-0,061(0,183)
Eosinófilos	0,033(0,459)	0,041(0,336)	0,042(0,324)	-0,038(0,392)	0,007(0,887)	-0,005(0,911)
Basófilos	0,344(0,000)	0,357(0,000)	0,381(0,000)	0,383(0,000)	0,393(0,000)	0,33(0,000)
Leucocitos	0,336(0,000)	0,282(0,000)	0,253(0,000)	0,321(0,000)	0,224(0,000)	0,22(0,000)
Marcadores funcionales						
FVC	-0,15(0,001)	-0,258(0,000)	-0,141(0,001)	-0,214(0,000)	-0,253(0,000)	-0,155(0,001)
FEV ₁	-0,221(0,000)	-0,322(0,000)	-0,253(0,000)	-0,285(0,000)	-0,334(0,000)	-0,248(0,000)
FEV ₁ /FVC	-0,136(0,003)	-0,073(0,098)	-0,167(0,000)	-0,107(0,017)	-0,17(0,000)	-0,142(0,002)
PEF	-0,181(0,000)	-0,17(0,000)	-0,185(0,000)	-0,228(0,000)	-0,204(0,000)	-0,161(0,000)
FEF _{25/75%}	-0,24(0,000)	-0,219(0,000)	-0,264(0,000)	-0,267(0,000)	-0,314(0,000)	-0,24(0,000)
FEV ₁ /PEF	0,076(0,096)	0,021(0,638)	0,044(0,317)	0,047(0,297)	0,022(0,632)	0,003(0,946)

Tabla 50. Relación de nº de cigarrillos/día con variables sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas, constantes vitales, marcadores biológicos y funcionales en sujetos fumadores respecto a exfumadores.

Coeficiente de correlación de Spearman (p)						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas y constantes vitales						
Edad	-0,104(0,008)	-0,096(0,013)	-0,091(0,016)	-0,106(0,007)	-0,102(0,01)	-0,084(0,014)
Consumo alcohol	-0,096(0,049)	0,027(0,491)	-0,054(0,181)	-0,01(0,824)	0,067(0,12)	0,003(0,948)
Peso	-0,221(0,000)	-0,174(0,000)	-0,212(0,000)	-0,204(0,000)	-0,199(0,000)	-0,185(0,000)
IMC	-0,261(0,000)	-0,217(0,000)	-0,251(0,000)	-0,24(0,000)	-0,257(0,000)	-0,233(0,000)
Perímetro A	-0,233(0,000)	-0,185(0,000)	-0,208(0,000)	-0,192(0,000)	-0,189(0,000)	-0,205(0,000)
TAS	-0,179(0,000)	-0,096(0,015)	-0,122(0,001)	-0,208(0,000)	-0,123(0,002)	-0,134(0,001)
TAD	-0,216(0,000)	-0,194(0,000)	-0,211(0,000)	-0,272(0,000)	-0,191(0,000)	-0,182(0,000)
FC	0,162(0,000)	0,198(0,000)	0,155(0,000)	0,212(0,000)	0,232(0,000)	0,181(0,000)
Marcadores biológicos						
Bilirrubina total	-0,14(0,025)	-0,245(0,000)	-0,258(0,000)	-0,301(0,000)		
Calcio	-0,007(0,918)	0,031(0,416)	-0,106(0,052)	-0,036(0,643)		
Glucosa	-0,19(0,000)	-0,174(0,000)	-0,17(0,000)	-0,162(0,000)	-0,23(0,000)	-0,196(0,000)
HbA1c	-0,237(0,458)	0,026(0,495)	0,006(0,874)	0,022(0,574)		
Insulina	-0,341(0,000)	-0,134(0,001)	-0,137(0,001)	-0,073(0,061)		
TSH	-0,121(0,181)	-0,084(0,029)	-0,051(0,346)	-0,039(0,609)		
PCR	-0,04(0,655)	0,139(0,001)	0,136(0,012)	0,195(0,015)		
Creatinina	-0,176(0,000)	-0,201(0,000)	-0,201(0,000)	-0,248(0,000)	-0,197(0,000)	-0,207(0,000)
Urea	-0,158(0,011)	-0,258(0,000)	-0,237(0,000)	-0,24(0,000)		
Ácido úrico	-0,13(0,001)	-0,14(0,000)	-0,142(0,000)	-0,143(0,000)	-0,14(0,000)	-0,15(0,000)
Colesterol	-0,113(0,004)	-0,083(0,032)	-0,053(0,162)	-0,043(0,266)	-0,012(0,754)	-0,032(0,413)
LDL	-0,9(0,025)	-0,79(0,043)	-0,044(0,216)	-0,028(0,477)	0,043(0,285)	-0,010(0,796)
HDL	-0,151(0,000)	-0,173(0,000)	-0,152(0,000)	-0,183(0,000)	-0,118(0,003)	-0,121(0,002)
Triglicéridos	-0,002(0,952)	0,08(0,037)	0,055(0,153)	0,082(0,035)	0,01(0,805)	0,061(0,123)
APO-A1	-0,071(0,43)	-0,142(0,000)	-0,155(0,004)	-0,237(0,002)		
APO-B100	-0,05(0,58)	-0,007(0,849)	-0,019(0,723)	0,176(0,023)		
GGT	-0,103(0,009)	-0,036(0,35)	-0,066(0,081)	-0,065(0,095)	-0,023(0,552)	-0,07(0,076)
AST	-0,094(0,017)	-0,15(0,000)	-0,133(0,000)	-0,123(0,002)	-0,083(0,035)	-0,108(0,006)
ALT	-0,17(0,000)	-0,145(0,000)	-0,152(0,000)	-0,117(0,003)	-0,098(0,013)	-0,168(0,000)
Hemoglobina	0,152(0,000)	0,149(0,000)	0,146(0,000)	0,149(0,000)	0,192(0,000)	0,166(0,000)

Hematocrito	0,14(0,000)	0,13(0,001)	0,155(0,000)	0,156(0,000)	0,165(0,000)	0,139(0,000)
VCM	0,2(0,000)	0,2(0,000)	0,217(0,000)	0,185(0,000)	0,206(0,000)	0,181(0,000)
HCM	0,192(0,000)	0,229(0,000)	0,181(0,000)	0,161(0,000)	0,184(0,000)	0,213(0,000)
ADE	-0,215(0,001)	-0,17(0,000)	-0,223(0,000)	-0,089(0,025)	-0,112(0,005)	-0,189(0,000)
Leucocitos	0,433(0,000)	0,479(0,000)	0,448(0,000)	0,424(0,000)	0,387(0,000)	0,395(0,000)
Neutrófilos	0,167(0,000)	0,204(0,000)	0,161(0,000)	0,165(0,000)	0,163(0,000)	0,117(0,003)
Linfocitos	-0,164(0,000)	-0,213(0,000)	-0,173(0,000)	-0,139(0,000)	-0,167(0,000)	-0,107(0,007)
Monocitos	-0,048(0,223)	-0,083(0,032)	-0,005(0,889)	-0,108(0,007)	-0,032(0,435)	-0,087(0,027)
Eosinófilos	-0,03(0,454)	0,001(0,988)	-0,015(0,706)	-0,065(0,103)	-0,05(0,222)	-0,035(0,375)
Basófilos	0,302(0,000)	0,327(0,000)	0,292(0,000)	0,299(0,000)	0,339(0,000)	0,271(0,000)
Leucocitos	0,198(0,003)	0,292(0,000)	0,255(0,000)	0,271(0,000)	0,179(0,000)	0,193(0,000)
Marcadores funcionales						
FVC	-0,051(0,218)	-0,082(0,042)	-0,029(0,47)	-0,055(0,168)	-0,061(0,126)	-0,131(0,001)
FEV₁	-0,147(0,000)	-0,179(0,000)	-0,146(0,000)	-0,148(0,000)	-0,191(0,000)	-0,192(0,000)
FEV₁/FVC	-0,181(0,000)	-0,154(0,000)	-0,195(0,000)	-0,13(0,001)	-0,232(0,000)	-0,181(0,000)
PEF	-0,22(0,000)	-0,193(0,000)	-0,195(0,000)	-0,207(0,000)	-0,234(0,000)	-0,238(0,000)
FEF_{25/75%}	-0,241(0,000)	-0,216(0,000)	-0,244(0,000)	-0,23(0,000)	-0,275(0,000)	0,131(0,001)
FEV₁/PEF	0,175(0,000)	0,154(0,000)	0,155(0,000)	0,154(0,000)	0,163(0,000)	-0,131(0,001)

4. ESTUDIO DE LA SUBCOHORTE CON IMAGEN EN FUNCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO (FUMADOR, NO FUMADOR Y EXFUMADOR)

A continuación, se presenta el análisis de la subcohorte de todos sujetos de nuestra cohorte que fueron seleccionados para la realización de la prueba de imagen coronaria (n=438). El rango de edad es de 41 a 61 años.

Los fumadores son 148 (33,8 %), los no fumadores 90 (20,5 %) y los exfumadores 200 (45,7 %). La mediana de cigarrillos/día es de 10 (IQR:15).

Las variables sociodemográficas, de categoría laboral y de consumo del alcohol, se presentan en la tabla 51.

4.2. SOCIODEMOGRÁFICAS

No existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad y el hábito tabáquico, aunque los fumadores presentan la menor mediana de edad.

4.3. CATEGORÍA LABORAL

No se ha relacionado ni el turno ni el tipo de trabajo con el hábito tabáquico.

4.4. HÁBITOS TÓXICOS

El consumo de alcohol no varía entre las tres categorías de fumador.

Tabla 51. Variables sociodemográficas, categoría laboral y hábitos tóxicos, por hábito tabáquico en subcohorte con imagen.

Subcohorte imagen	Frecuencia (%) / Mediana (IQR)			Total	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX - FUMADOR		
SOCIODEMOGRÁFICAS					
Edad	53,13(5,43)	52,78(5,81)	53,51(5,06)		2,701 p=0,259**
Lugar de residencia					
Urbano	56(62,2)	98(66,2)	128(64)	282(64,4)	0,413 p=0,813*
Rural	34(37,8)	50(33,8)	72(36)	156(35,6)	
CATEGORÍA LABORAL					
Tipo de turno					
Rotatorio M-T	59(65,6)	109(73,6)	134(67)	302(68,9)	6,159 p=0,406*
Rotatorio M-T-N	17(18,9)	15(10,1)	38(19)	70(16)	
Central	2(2,2)	2(1,4)	3(1,5)	7(1,6)	
Noche	12(1,33)	22(1,49)	25(1,25)	59(1,35)	
Modalidad de turno					
ROTATORIO	76(84,4)	124(83,8)	172(86)	372(84,9)	0,347 p=0,841*
FIJO	14(15,6)	24(16,2)	28(14)	66(15,1)	
Tipo de trabajo					
Trabajo manual	84(93,3)	143(96,6)	186(93)	413(94,3)	2,266 p=0,322*
Trabajo sedentario	6(6,7)	5(3,4)	14(7)	25(5,7)	
HABITOS TÓXICOS					
Consumo alcohol	20(100)	50(100)	45(100)		2,926 p=0,231**

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

M-T: Mañana-Tarde. / M-T-N: Mañana-Tarde-Noche.

Tabla 53. Marcadores biológicos según hábito tabáquico en la subcohorte con imagen.

Subcohorte imagen	Mediana (IQR)			Kruskal-Wallis	p
	NO FUMADOR	FUMADOR	EXFUMADOR		
LABORATORIO BIOQUÍMICA/HEMOGRAMA					
Bilirrubina total	0,6(0,3)	0,5(0,2)	0,6(0,3)	20,307	0,000
Calcio	9,7(0,4)	9,6(0,4)	9,7(0,4)	4,441	0,109
Glucosa	97(16,25)	94(13)	97(15)	4,902	0,086
HbA1c	5,4(0,3)	5,5(0,3)	5,5(0,4)	6,66	0,036
Insulina	5,25(3,25)	6(1)	6,5(7,4)	3,336	0,189
PCR	0,14(0,3)	0,22(0,25)	0,19(0,22)	5,225	0,073
T4 libre	0,8(0,15)	0,83(0,13)	0,82(0,14)	2,761	0,251
TSH	1,52(1,11)	1,36(0,86)	1,66(0,9)	7,178	0,028
Creatinina	1,03(0,16)	0,96(0,17)	1,02(0,14)	22,092	0,000
Ferritina	121(161)	130(94,5)	147(132,75)	1,443	0,486
Hierro	93(44,75)	91(35)	88(45,5)	0,35	0,84
Urea	40(10)	36(11)	40(9)	18,219	0,000
Ácido úrico	5,3(1,83)	5,2(1,7)	5,7(1,6)	8,984	0,011
Colesterol	215,5(43)	226(47,5)	226(43,75)	2,512	0,285
LDL	136(41,75)	142(43,2)	142(44,6)	0,222	0,895
HDL	52,5(13)	49(13,5)	52(14)	6,099	0,047
Triglicéridos	107(75,5)	130(98)	125(104,5)	7,732	0,021
Lipoproteína(a)	23(33,5)	20(47)	26(46)	1,865	0,394
APO-A1	144(20)	140(21,5)	146,5(22)	8,502	0,014
APO-B100	98(32)	107(28,5)	108,5(31,5)	4,85	0,088
GGT	31,5(15,25)	35(15,5)	37(20,75)	11,106	0,004
AST	22(6)	21(6,5)	23(8)	10,719	0,005
ALT	23(14,5)	23(13)	26(14)	9,077	0,011
Hematíes	4,8(0,5)	4,8(0,4)	4,8(0,5)	0,406	0,816
Hemoglobina	14,9(1,1)	15,3(1,1)	15(1,4)	7,931	0,019
Hematocrito	43,7(3,45)	44,9(3,175)	44,3(3,8)	7,71	0,021
VCM	91(6)	93(6)	92(5)	21,026	0,000
HCM	31(2)	32(2)	31(2)	12,145	0,002
ADE	12,35(0,85)	12,1(0,89)	12,3(1)	9,584	0,008
1ª hora de VSG	5(5)	5(6)	5(6)	0,399	0,819
2ª hora de VSG	11,5(12)	10(10,75)	10(10)	0,505	0,777
Plaquetas	231,5(64,75)	228(65,75)	226(69)	0,04	0,98
VPM	9(1,25)	9(1)	9(1)	1,612	0,447
Plaquetocrito	0,2(0)	0,2(0)	0,2(0)	0,741	0,691
ADP	15,5(3,4)	15,5(3,15)	15,2(2,8)	1,202	0,548
Leucocitos	6,3(2,05)	8,5(3)	6,7(2,3)	69,111	0,000
Neutrófilos	50,3(9,45)	53,2(11,2)	50,2(9,3)	10,808	0,004
Linfocitos	37,3(10,4)	34,9(9,2)	36,3(9)	8,575	0,014
Monocitos	8,4(1,85)	8,1(1,7)	8,6(2,2)	12,551	0,002
Eosinófilos	2,9(2,15)	3(1,7)	3,2(1,8)	2,071	0,355
Basófilos	0,6(0,2)	0,8(0,4)	0,7(0,2)	34,182	0,000
Linfocitos atípicos	1,1(0,5)	1,1(0,5)	1,1(0,5)	0,659	0,719
Células inmaduras	0,6(0,35)	0,8(0,4)	0,7(0,3)	16,921	0,000

IQR: Recorrido Intercuartílico.

4.10. MARCADORES FUNCIONALES

En los trabajadores con hábito tabáquico se han encontrado los valores más bajos en todos los parámetros medidos en la espirometría, excepto en el FEV₁/PEF que ha sido superior. FEV₁/FVC y FEV₁/PEF no resultaron significativos en el análisis.

Un 40,5 % de los sujetos fumadores y un 23,3 % de los no fumadores tienen una FVC patológica, siendo este resultado estadísticamente significativo.

En la Tabla 54 se recogen los parámetros espirométricos estudiados y su relación con el hábito tabáquico.

Tabla 54. Marcadores funcionales según hábito tabáquico en la subcohorte con imagen

Subcohorte imagen		Frecuencia (%) / Mediana (IQR)				p
		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total	
ESPIROMETRÍA						
FVC		91(21)	83(14,75)	86(16)	13,669	p=0,001**
FEV₁		107(21)	96(19,75)	102(18)	27,616	p=0,000**
FEV₁/FVC		117(12,25)	114(18,75)	117(11)	5,255	p=0,072**
PEF		93,5(21,25)	88(28)	93(25)	7,971	p=0,019**
FEF_{25/75%}		142(51,25)	117,5(51,5)	135,5(43)	22,34	p=0,000**
FEV₁/PEF		111(29,25)	109(35)	105(28)	2,853	p=0,24**
FVC	Normal	69(76,7) [†]	88(59,5) [‡]	146(73)	303(69,2)	10,293 p=0,006*
	Patológico	21(23,3) [‡]	60(40,5) [†]	54(27)	135(30,8)	
FEV₁	Normal	83(92,2)	132(89,2)	187(93,5)	402(91,8)	2,125 p=0,346*
	Patológico	7(7,8)	16(10,8)	13(6,5)	36(8,2)	
FEV₁/FVC	Normal	90(100)	146(98,6)	NIA	236(99,2)	P=0,707 [¶]
	Patológico	0(0,000)	2(1,4)		2(0,8)	
PEF	Normal	72(80) [†]	98(66,2) [‡]	157(78,5)	327(74,7)	8,492 p=0,014*
	Patológico	18(20) [‡]	50(33,8) [†]	43(21,5)	111(25,3)	
FEF_{25/75%}	Normal	88(97,8)	145(98)	NIA	233(97,9)	p=1,000 [¶]
	Patológico	2(2,2)	3(2)		5(2,1)	

*: Chi-cuadrado de Pearson. / **: Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

IQR: Recorrido Intercuartílico.

NIA: No incluido en el análisis.

4.11. MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN

Como se comentó en la metodología, excepcionalmente, la medida de tendencia central y de dispersión que hemos usado para la relación entre el calcio coronario y el hábito tabáquico ha sido la media y la DS. Pero el test estadístico usado para el análisis ha sido el de muestras no paramétricas (de Kruskal-Wallis). Además, se ha eliminado a un sujeto no fumador para este análisis, debido a que presentaba unos valores de SC atípicos.

Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 55, podemos observar como los fumadores presentan una mayor área de afectación en cm^2 por el calcio y un mayor SC total que los otros dos grupos. La media más elevada de superficie afectada y SC corresponde a la arteria descendente anterior (ADA), en los tres grupos estudiados, aunque no existen diferencias entre grupos. Los fumadores presentan los valores más altos de área y SC en la arteria coronaria derecha (ACD) y arteria circunfleja, de forma estadísticamente significativa.

Si analizamos la presencia o no de calcio, ya sea total o por ramas, los fumadores y exfumadores presenta una frecuencia mayor de calcio coronario con respecto a los no fumadores, estos resultados son estadísticamente significativos, exceptuando la arteria descendente anterior (ADA) y el tronco principal. Dentro los que presentan un $\text{SC} > 0$, la prevalencia se sitúa en un 44 % de exfumadores un 42 % de fumadores y un 14 % de no fumadores. Pero dentro de la categoría de fumador, encontramos que un 45,3 % de los fumadores tienen $\text{SC} > 0$, frente al 35 % de los exfumadores que tienen un $\text{SC} > 0$ y un 25,6 % de los no fumadores.

Además, los fumadores son los que significativamente presentan un de mayor número de placas. Casi la mitad de los sujetos que presentan más de 2 calcificaciones, son fumadores (46/94) y más de la mitad de sujetos que presentan entre 1 y 2 calcificaciones son exfumadores (37/66).

Tabla 55. Relación de hábito tabáquico con el calcio coronario.

Subcohorte imagen	Frecuencia (%) / Media (DS)				p*	
	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	Total		
PRUEBA IMAGEN						
Área en cm ² de calcio						
ADA	6,21 (21,24)	13,29(38,07)	6,46(28,44)		4,587 P=0,101**	
Arteria circunfleja	0,43(2,69)	4,15(15,37)	1,01(4,13)		13,446 P=0,001**	
ACD	2,029(9,19)	11,16(44,06)	4,411(27,69)		18,987 P=0,000**	
Tronco principal	0,39(3,18)	1,014(4,539)	0,78(5,66)		3,573 P=0,168**	
Total	9,07(33,06)	29,61(88,59)	12,65(45,36)		11,375 P=0,003**	
Score Cálculo						
ADA	19,83(73,37)	44,77(135,33)	15,68(60,43)		4,731 P=0,094**	
Arteria circunfleja	1,03(7,73)	13,55 (56,04)	2,4(12,65)		13,643 P=0,001**	
ACD	4,90(22,83)	34,25 (152,89)	12,91(93,70)		18,159 P=0,000**	
Tronco principal	1,19(9,76)	3,2527(16,13)	2,68(20,15)		3,554 P=0,169**	
Total	26,95(103,74)	95,83(311,44)	33,67(129,85)		11,747 P=0,003**	
Score Cálculo No (=0) / Si (>0)						
ADA	NO	67(74,4)	95(64,2)	146(73)	308(70,3)	4,08 p=0,130*
	SI	23(25,6)	53(35,8)	54(27)	130(29,7)	
Arteria circunfleja	NO	84(93,3) [†]	116(78,4) [‡]	175(87,5)	375(85,6)	11,225 p=0,004*
	SI	6(6,7) [‡]	32(21,6) [†]	25(12,5)	63(14,4)	
ACD	NO	83(92,2) [†]	106(71,6) [‡]	172(86)	361(82,4)	19,648 p=0,000*
	SI	7(7,8) [‡]	42(28,4) [†]	28(14)	77(17,6)	
Tronco principal	NO	87(96,7)	136(91,9)	189(94,5)	412(94,1)	2,410 p=0,300*
	SI	3(3,3)	12(8,1)	11(5,5)	26(5,9)	
Total	NO	67(74,4) [†]	81(54,7) [‡]	130(65)	278(63,5)	9,753 p=0,008*
	SI	23(25,6) [‡]	67(45,3) [†]	70(35)	160(36,5)	
Nº de placas totales	0	67(74,4) [†]	81(54,7) [‡]	130(65)	278(63,5)	17,122 p=0,002
	1-2	8(8,9)	21(14,2)	37(18,5)	66(15,1)	
	>2	15(16,7)	46(31,1) [†]	33(16,5) [‡]	94(21,5)	

* Chi-cuadrado de Pearson. / ** Prueba de Kruskal-Wallis.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

DS: Deviación estándar.

ADA: Arteria descendente anterior.

ACD: Arteria coronaria derecha.

Como vemos en la Tabla 56, el consumo de cigarrillos se correlaciona de forma positiva con el calcio coronario. En la ADA no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos en el grupo de no fumadores, pero sí en el grupo de exfumadores. En el tronco principal no se han encontrado correlaciones estadísticamente significativas.

Dentro del grupo de fumadores no se han establecido una correlación entre consumo de tabaco y calcio coronario. Cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores y exfumadores, sí existe una correlación estadísticamente significativa. Un ejemplo es el SC total donde en el grupo de fumadores ($r=0,051$; $p=0,535$) no existe correlación, pero la correlación consumo de tabaco y SC adquiere significación estadística cuando se compara a fumadores con no fumadores ($r=0,191$; $p=0,003$) o

RESULTADOS

exfumadores ($r=0,138$; $p=0,01$). El número total de placas y el área afectada por la calcificación también aumenta con el consumo de tabaco.

Tabla 56. Relación de nº de cigarrillos/día con calcio coronario en subcohorte con imagen.

Coeficiente de correlación de Spearman (p)			
	FUMADORES	FUMADOR Y NO FUMADOR	FUMADOR Y EXFUMADOR
Área en cm ² de calcio			
ADA	0,08(0,337)	0,12(0,066)	0,112(0,036)
Arteria circunfleja	0,062(0,458)	0,219(0,001)	0,139(0,01)
ACD	0,095(0,253)	0,24(0,000)	0,183(0,001)
Tronco principal	-0,047(0,572)	0,082(0,21)	0,041(0,444)
Total	0,062(0,459)	0,196(0,002)	0,135(0,012)
Score Cálculo			
ADA	0,079(0,343)	0,12(0,065)	0,114(0,034)
Arteria circunfleja	0,067(0,418)	0,222(0,001)	0,141(0,008)
ACD	0,098(0,239)	0,239(0,000)	0,18(0,001)
Tronco principal	-0,048(0,566)	0,081(0,213)	0,041(0,448)
Total	0,051(0,535)	0,191(0,003)	0,138(0,01)
Nº de placas			
ADA	0,088(0,29)	0,127(0,051)	0,114(0,035)
Arteria circunfleja	0,05(0,55)	0,213(0,001)	0,137(0,011)
ACD	0,091(0,271)	0,237(0,000)	0,177(0,001)
Tronco principal	-0,045(0,586)	0,082(0,208)	0,041(0,451)
Total	0,069(0,41)	0,205(0,002)	0,136(0,011)

ADA: Arteria descendente anterior.

ACD: Arteria coronaria derecha.

En la Figura 7, se muestra el porcentaje de trabajadores según hábito tabáquico y grado de calcificación. Al aumentar el SC aumenta el porcentaje de fumadores.

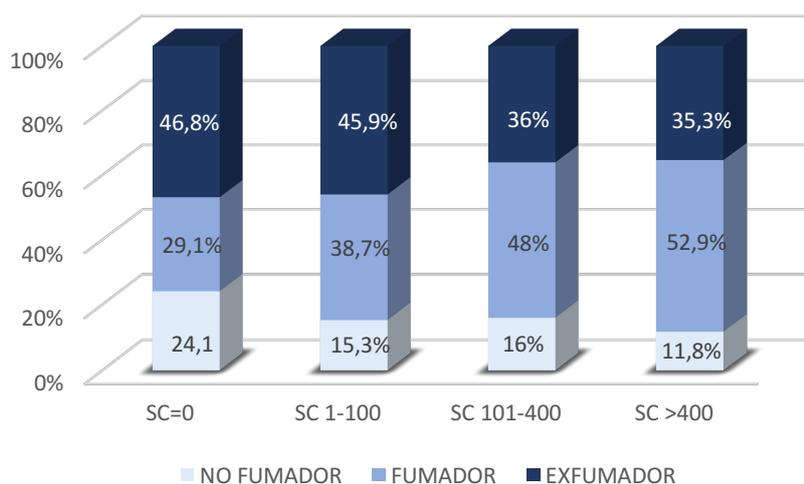


Figura 7. Grado de calcificación según consumo de tabaco.

5. ANÁLISIS DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (SEGÚN CALCIO CORONARIO) CON LAS VARIABLES DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DEL HÁBITO TABÁQUICO

En la tabla 57, se muestra el análisis del SC con la categoría laboral, IMC, perímetro abdominal y las enfermedades de RCV. Se ha encontrado que son los trabajadores fumadores los que presentan mayor prevalencia de SC > 0, en todas las categorías analizadas (excepto la dislipemia), con respecto a los no fumadores y exfumadores.

5.2. CATEGORÍA LABORAL

Se ha relacionado el turno rotatorio y el trabajo manual con el SC, los fumadores con turno rotatorio y trabajo manual tienen proporcionalmente mayor prevalencia de SC > 0 con respecto a los otros dos grupos.

5.3. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Un 50 % de los fumadores, un 30,1 % de los no fumadores y un 36,6 % de los exfumadores con un IMC por encima de 25 kg/m² presentaban calcio coronario, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas. Un IMC por debajo de 25 kg/m² se ha relacionado significativamente con menor presencia de calcio coronario en los no fumadores respecto a los otros dos grupos.

Cuando el perímetro abdominal es < 102 cm, el grupo de fumadores muestra mayor presencia de calcio coronario, respecto a no fumadores y exfumadores. Estas diferencias no son estadísticamente significativas si consideramos a los trabajadores con un perímetro abdominal > 102 cm.

5.4. ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la HTA, aunque casi el 60% de los hipertensos fumadores presentaban SC > 0.

Los fumadores, son los sujetos con diagnóstico de diabetes que presentan mayor prevalencia de SC > 0, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. En los trabajadores sin diabetes, si se ha observado diferencias estadísticamente significativas, los no fumadores tenían menor frecuencia de SC > 0 (23,8 %).

Los fumadores con dislipemia presentan un SC > 0 (p=0,003) en mayor porcentaje que los otros dos grupos con dislipemia, de modo que un 48,8 % de los fumadores con

RESULTADOS

dislipemia tiene SC > 0, y un 25,3 % de los no fumadores con dislipemia tienen un SC > 0.

Tabla 57. Relación de Score Cálculo, categoría laboral, variables antropométrica y enfermedad de riesgo cardiovascular por hábito tabáquico.

		n (%)			p*
	Score Cálculo > 0	NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	
Modalidad de turno					
Rotatorio	NO	57(75) [†]	68(54,8) [‡]	112(65,1)	8,558 p=0,014
	SI	19(25) [‡]	56(45,2) [†]	60(34,9)	
Fijo	NO	10(71,4)	13(54,2)	18(64,3)	1,217 p=0,544
	SI	4(28,6)	11(45,8)	10(35,7)	
Tipo de trabajo					
Manual	NO	62(73,8) [†]	79(55,2) [‡]	124(66,7)	8,853 p=0,012
	SI	22(26,2) [‡]	64(44,8) [†]	62(33,3)	
Sedentario	NO	5(83,3)	2(40)	6(42,9)	p=0,242 [¶]
	SI	1(16,7)	3(60)	8(57,1)	
IMC					
< 25	NO	16(94,1) [†]	25(59,5) [‡]	21(77,8)	7,831 p=0,020
	SI	1(5,9) [‡]	17(40,5) [†]	6(22,2)	
> 25	NO	51(69,9)	56(52,8)	109(63,4)	5,778 p=0,56
	SI	22(30,1)	50(47,2)	63(36,6)	
Perímetro A					
< 102	NO	48(76,2) [†]	57(54,3) [‡]	85(67,5)	9,039 p=0,011
	SI	15(23,8) [‡]	48(45,7) [†]	41(32,5)	
> 102	NO	15(65,2)	20(55,6)	42(64,6)	0,925 p=0,63
	SI	8(34,8)	16(44,4)	23(35,4)	
HTA					
No	NO	50(78,1)	59(60,2)	76(69,1)	5,814 p=0,055
	SI	14(21,9)	39(39,8)	34(30,9)	
Si	NO	16(66,7)	19(42,2)	50(58,8)	4,792 p=0,091
	SI	8(33,3)	26(57,8)	35(41,2)	
Diabetes					
No	NO	61(76,3) [†]	73(56,2) [‡]	118(65,2)	8,811 p=0,012
	SI	19(23,8) [‡]	57(43,8) [†]	63(34,8)	
Si	NO	4(57,1)	5(45,5)	NIA	p=1,000 [¶]
	SI	3(42,9)	6(54,5)		
Dislipemia					
No	NO	11(78,6)	15(83,3)	15(75)	0,395 p=0,821
	SI	3(21,4)	3(16,7)	5(25)	
Si	NO	56(74,7) [†]	66(51,2) [‡]	115(63,9)	11,764 p=0,003
	SI	19(25,3) [‡]	63(48,8) [†]	65(36,1)	

*: Chi-cuadrado de Pearson.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶: Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

5.5. MARCADORES BIOLÓGICOS

Analizamos en la Tabla 58, si la presencia o no de calcio se relaciona con los marcadores biológicos, según el hábito tabáquico.

Los niveles elevados de calcio sérico han sido más prevalentes en los sujetos fumadores, aunque han sido pocos casos, además han presentado mayor presencia de calcio coronario con respecto a los no fumadores, siendo estos resultados estadísticamente significativos. El colesterol patológico es más frecuente entre los fumadores y exfumadores, siendo en estos grupos más prevalente la presencia de calcio coronario (p=0,005).

En los niveles patológicos del resto de variables no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Aunque, los fumadores eran los que más parámetros patológicos y más presencia calcio coronario presentaban, salvo en los triglicéridos.

En el resto de parámetros en los que los trabajadores presentaban valores normales (exceptuando el colesterol) si se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al SC, aproximadamente el 70-80 % de los no fumadores con parámetros normales presentaba un SC = 0, en los fumadores estos porcentajes descienden al 52-62 %.

Tabla 58. Relación de score cálcico y marcadores biológicos por hábito tabáquico.

		n (%)			p*
Score Cálcico > 0		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	
Bilirrubina					
Normal	NO	63(73,3) [†]	70(53) [‡]	125(64,5)	9,734 p=0,008
	SI	23(26,7) [‡]	62(47) [†]	68(35,2)	
Patológico	NO	4(100)	11(68,8)	NIA	p=0,530 [¶]
	SI	0(0)	5(31,2)		
Calcio					
Normal	NO	58(76,3) [†]	68(58,6)	112(64,7)	6,368 p=0,041
	SI	18(23,7) [‡]	48(41,4)	61(35,3)	
Patológico	NO	5(100)	1(25)	NIA	p=0,048 [¶]
	SI	0(0)	3(75)		
HbA1c					
Normal	NO	67(77)	78(53,5)	129(64,8)	11,018 p=0,004
	SI	20(23)	63(44,7)	70(35,2)	
Patológico	NO	0(0)	3(42,9)	1(100)	p=0,475 [¶]
	SI	3(100)	4(57,1)	0(0)	
TSH					
Normal	NO	67(75,3) [†]	79(54,1) [‡]	129(65,5)	11,234 p=0,004
	SI	22(27,7) [‡]	67(45,9) [†]	68(34,5)	
Patológico	NO	0(0)	2(100)	NIA	p=0,083 [¶]

RESULTADOS

Patológico	SI	1(100)	0(0)		
PCR					
Normal	NO	60(78,9) [†]	65(57) [‡]	108(63,5)	9,805
	SI	16(21,1) [‡]	49(43) [†]	62(36,5)	p=0,007
Patológico	NO	1(100)	2(50)	NIA	p=1,000 [¶]
	SI	0(0)	2(50)		
Ácido úrico					
Normal	NO	63(74,1) [†]	72(53,7) [‡]	122(66,7)	10,464
	SI	22(25,9) [‡]	62(46,3) [†]	61(33,3)	p=0,005
Patológico	NO	4(80)	9(64,3)		P=1,000 [¶]
	SI	1(20)	5(35,7)		
Creatinina					
Normal	NO	62(73,8) [†]	77(55) [‡]	118(64,1)	8,155
	SI	22(26,2) [‡]	63(45) [†]	66(35,9)	p=0,017
Patológico	NO	5(83,3)	4(50)	NIA	P=0,301 [¶]
	SI	1(16,7)	4(50)		
Colesterol total					
Normal	NO	17(70,8)	21(61,8)	24(58,5)	0,994
	SI	7(29,2)	13(38,2)	17(41,5)	p=0,608
Patológico	NO	50(75,8) [†]	60(52,6) [‡]	106(66,7)	10,797
	SI	16(24,2) [‡]	54(47,4) [†]	53(33,3)	p=0,005
HDL					
Normal	NO	64(78) [†]	71(53,4) [‡]	119(65,7)	13,791
	SI	18(22) [‡]	62(46,6) [†]	62(34,3)	p=0,001
Patológico	NO	3(37,5)	10(66,7)	NIA	p=0,221 [¶]
	SI	5(62,5)	5(33,3)		
Triglicéridos					
Normal	NO	47(74,6) [†]	48(53,3) [‡]	85(69,1)	8,870
	SI	16(25,4) [‡]	42(46,7) [†]	38(30,9)	p=0,012
Patológico	NO	20(74,1)	33(57,9)	45(58,4)	2,379
	SI	7(2,59)	24(4,21)	32(4,16)	p=0,304
APO-A1					
Normal	NO	63(80,8)	66(57,9)	114(65,1)	11,003
	SI	15(19,2)	48(42,1)	61(34,9)	p=0,004
Patológico	NO	0(0)	3(50)	NIA	p=0,464 [¶]
	SI	3(100)	3(50)		
APO B 100					
Normal	NO	61(78,2) [†]	65(60,7) [‡]	104(65)	6,560
	SI	17(21,8) [‡]	42(39,3) [†]	56(35)	p=0,038
Patológico	NO	2(66,7)	4(30,8)	12(54,5)	p=0,518 [¶]
	SI	1(3,33)	9(6,92)	10(4,55)	
Hemoglobina					
Normal	NO	66(74,2) [†]	81(56,3) [‡]	126(64,6)	7,743
	SI	23(25,8) [‡]	63(43,8) [†]	69(35,4)	p=0,021
Patológico	NO	1(100)	0(0)	NIA	p=0,250 [¶]
	SI	0(0)	3(100)		
Leucocitos					
Normal	NO	65(74,7) [†]	71(56,8) [‡]	126(64,3)	7,164 p=0,028
	SI	22(25,3) [‡]	54(43,2) [†]	70(35,7)	
Patológico	NO	2(66,7)	10(45,5)	NIA	p=0,593 [¶]
	SI	1(33,3)	12(54,5)		

*: Chi-cuadrado de Pearson.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

5.6. MARCADORES FUNCIONALES

La Tabla 59 muestra la relación entre la función pulmonar normal o patológica, con la presencia de calcificaciones según historia de tabaquismo.

Entre los sujetos que tienen la FVC por debajo de 80%, son los fumadores los que mayor porcentaje de calcio coronario presentan (50 %). El resto de variables de espirometría, o no han presentado casos patológicos o no se han observado diferencias significativas. En FEV₁/FVC sólo se han encontrado 2 casos patológicos en fumador, por lo que no se ha podido realizar ningún análisis.

Tabla 59. Relación de Score Cálculo y marcadores funcionales por hábito tabáquico.

		n (%)			p*
Score Cálculo > 0		NO FUMADOR	FUMADOR	EX-FUMADOR	
FVC					
Normal	NO	50(72,5)	51(58)	91(62,3)	3,638 p=0,162
	SI	19(27,5)	37(42)	55(37,7)	
Patológico	NO	17(81)	30(50) [‡]	39(72,2)	9,2,70 p=0,010
	SI	4(19)	30(50) [†]	15(27,8)	
FEV ₁					
Normal	NO	62(74,7) [†]	72(54,5) [‡]	121(64,7)	9,167 p=0,010
	SI	21(25,3) [‡]	60(45,5) [†]	66(35,3)	
Patológico	NO	5(71,4)	9(56,3)	NIA	P=0,691 [¶]
	SI	2(28,6)	7(43,8)		
FEV ₁ /FVC					
Normal	NO	67(74,4) [†]	80(54,8) [‡]	130(65)	9,623 p=0,008
	SI	23(25,6) [‡]	66(45,2) [†]	70(35)	
Patológico	NO	0(0)	1(50)	NIA	NIA
	SI	0(0)	1(50)		
PEF					
Normal	NO	53(73,6)	56(57,1)	101(64,3)	4,900 p=0,086
	SI	19(26,4)	42(42,9)	56(35,7)	
Patológico	NO	14(77,8)	25(50)	29(67,4)	5,433 p=0,066
	SI	4(22,2)	25(50)	14(32,6)	
FEF ₂₅₋₇₅					
Normal	NO	65(73,9) [†]	80(55,2) [‡]	126(64,6)	8,497 p=0,014
	SI	23(26,1) [‡]	65(44,8) [†]	69(35,4)	
Patológico	NO	2(100)	1(33,3)	NIA	p=0,400 [¶]
	SI	0(0)	2(66,7)		

*: Chi-cuadrado de Pearson.

†: Residuos corregidos >1,96. / ‡: Residuos corregidos < -1,96.

¶ Estadístico exacto de Fisher.

NIA: No incluido en el análisis.

6. MODELOS PREDICTORES DEL HÁBITO TABÁQUICO

En los apartados siguientes se presentan los modelos definitivos creados a partir de las variables de estudio. En el apartado 6.1, están los modelos con las variables seleccionadas que mejor explicaban la diferencias entre un fumador y un no fumador, para los años 2009 a 2014 y en la subcohorte con imagen. En el apartado 6.2, están los modelos con las variables seleccionadas que mejor explicaban la diferencias entre un fumador y exfumador, para los años 2009 a 2014 y en la subcohorte con imagen. Y en el apartado 6.3, tenemos los dos modelos finales predictores de RCV (según el calcio coronario) realizados en la subcohorte con imagen, uno incluyendo a fumadores y no fumadores y otro incluyendo a fumadores y exfumadores.

6.1. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE FUMADORES CON RESPECTO A NO FUMADORES

Se han analizado las variables sociodemográficas, antropométricas, constantes vitales, enfermedades de RCV, hábitos tóxicos, marcadores biológicos y funcionales que se relacionan con los sujetos fumadores y no fumadores.

Los modelos previos realizados a partir de la forma automática, están disponibles en el ANEXO 1 (Tablas 76 a 99), y los modelos manuales que finalmente no fueron seleccionados, se encuentran en el ANEXO 2 (Tablas 100 a 113).

A continuación, en las Tablas 60 a 66, se representa el modelo final de cada año. El OR y el IC de las variables mostrados en este apartado se corresponden a los más elevados obtenidos en los modelos finales (Tablas 60 a 66). Las variables incluidas en este modelo son: perímetro abdominal (antropométrica), creatinina, hematocrito, VCM, leucocitos (marcadores biológicos) y FEV₁ (marcador funcional). Podemos observar que, los fumadores presentan un mayor riesgo de tener aumentado los leucocitos (OR: 1,7; IC 95 %: 1,5-1,9) y el VCM (OR: 1,15; IC 95 %: 1,1-1,2) y disminuido el perímetro abdominal (OR: 0,97; IC 95 %: 0,95-1), la creatinina (OR: 0,1; IC 95 %: 0,02-0,45) y el FEV₁ (OR: 0,98; IC 95 %: 0,97-0,99). El hematocrito no ha resultado estadísticamente significativo todos los años.

En el año 2009, Tabla 60, el modelo clasifica correctamente al 72,7 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 64,1 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 78,9 % de los fumadores son correctamente predichos

por estas variables. De modo que el 29,5 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 60. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2009.

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,047	0,000	0,954	0,932	0,976
Creatinina	-2,256	0,003	0,105	0,024	0,452
Hematocrito	0,104	0,018	1,11	1,018	1,21
VCM	0,132	0,000	1,141	1,081	1,204
Leucocitos	0,36	0,000	1,434	1,263	1,627
FEV ₁	-0,017	0,021	0,983	0,968	0,997
Constante	-10,222	0,003	0,000		
R ² Nagelkerke	29,5				
Especificidad	64,1				
Sensibilidad %	78,9				
% Global	72,7				

En el año 2010, Tabla 61, el modelo clasifica correctamente al 73,7 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 60,1 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 82,5 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 32,3 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 61. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2010.

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,029	0,013	0,972	0,95	0,994
Creatinina	-3,242	0,001	0,039	0,006	0,265
Hematocrito	0,062	0,127	1,064	0,982	1,153
VCM	0,105	0,000	1,111	1,063	1,162
Leucocitos	0,36	0,000	1,433	1,269	1,619
FEV ₁	-0,037	0,000	0,964	0,948	0,98
Constante	-5,181	0,076	0,006		
R ² Nagelkerke	32,3				
Especificidad %	60,1				
Sensibilidad %	82,5				
%clasificación	73,7				

En el año 2011, Tabla 62, el modelo clasifica correctamente al 73,6 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 63,3 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 80,6 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 36,5 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 62. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2011.

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,036	0,002	0,964	0,942	0,986
Creatinina	-3,955	0,000	0,019	0,003	0,12
Hematocrito	0,088	0,034	1,092	1,007	1,184
VCM	0,143	0,000	1,153	1,094	1,216
Leucocitos	0,493	0,000	1,637	1,432	1,873
FEV ₁	-0,022	0,003	0,979	0,965	0,993
Constante	-10,772	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	36,5				
Especificidad %	63,3				
Sensibilidad %	80,6				
% Global	73,6				

En el año 2012, Tabla 63, el modelo clasifica correctamente al 70,1 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 57,4 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 78,5 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 34,6 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 63. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2012.

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,037	0,002	0,964	0,941	0,987
Creatinina	-4,376	0,000	0,013	0,002	0,079
Hematocrito	0,065	0,116	1,067	0,984	1,157
VCM	0,102	0,000	1,107	1,053	1,164
Leucocitos	0,507	0,000	1,66	1,451	1,898
FEV ₁	0,000	0,916	1	0,996	1,004
Constante	-7,651	0,015	0,000		
R ² Nagelkerke	34,6				
Especificidad %	57,4				
Sensibilidad %	78,5				
% Global	70,1				

En el año 2013, Tabla 64, el modelo clasifica correctamente al 71,6 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 62,6 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 78,1 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 31,8 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 64. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2013.

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,039	0,001	0,962	0,94	0,985
Creatinina	-2,706	0,000	0,067	0,015	0,306
Hematocrito	0,039	0,253	1,04	0,973	1,112
VCM	0,104	0,000	1,109	1,059	1,162
Leucocitos	0,426	0,000	1,531	1,34	1,749
FEV ₁	-0,026	0,000	0,974	0,96	0,988
Constante	-4,928	0,118	0,007		
R ² Nagelkerke	31,8				
Especificidad %	62,6				
Sensibilidad %	78,1				
% Global	71,6				

En el año 2014, Tabla 65, el modelo clasifica correctamente al 71,7 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 66,3 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 75,7 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 31,8 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 65. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en el 2014.

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,035	0,003	0,965	0,943	0,988
Creatinina	-2,718	0,003	0,066	0,011	0,386
Hematocrito	0,063	0,123	1,065	0,983	1,154
VCM	0,106	0,000	1,111	1,058	1,168
Leucocitos	0,423	0,000	1,526	1,345	1,733
FEV ₁	-0,024	0,002	0,977	0,962	0,991
Constante	-7,145	0,023	0,001		
R ² Nagelkerke	31,8				
Especificidad %	66,3				
Sensibilidad %	75,7				
%clasificación	71,7				

En el subcohorte con imagen, Tabla 66, el modelo clasifica correctamente al 75,2 % de los sujetos no fumadores y fumadores, el 66,3 % de los sujetos no fumadores son correctamente predichos por estas variables y el 80,7 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 39,8 % de la variabilidad que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 66. Modelo predictor en fumadores respecto a no fumadores en subcohorte con TC.

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,047	0,016	0,954	0,918	0,991
Creatinina	-3,4	0,01	0,033	0,003	0,445
Hematocrito	0,062	0,335	1,064	0,938	1,208
VCM	0,123	0,001	1,131	1,052	1,217
Leucocitos	0,486	0,000	1,625	1,33	1,987
FEV ₁	-0,034	0,003	0,966	0,945	0,989
Constante	-5,865	0,216	0,003		
R ² Nagelkerke	39,8				
Especificidad %	66,3				
Sensibilidad %	80,7				
% Global	75,2				

6.2. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE FUMADORES CON RESPECTO A EXFUMADORES

Se han analizado las variables sociodemográficas, hábitos tóxicos, antropométricas, constantes vitales, enfermedades de RCV, marcadores biológicos y funcionales que se relacionan con los sujetos fumadores y exfumadores.

Los modelos previos realizados a partir de la forma automática, están disponibles en el ANEXO 3 (Tablas 114 a 137), y los modelos manuales que finalmente no fueron seleccionados, se encuentran en el ANEXO 4 (Tablas 138 a 151).

A continuación, en las Tablas 67 a 73, se representa el modelo final de cada año. El OR y el IC de las variables mostrados en este apartado se corresponden a los más elevados obtenidos en los modelos finales (Tablas 67 a 73). Las variables incluidas en este modelo son: edad (sociodemográfica), perímetro abdominal (antropométrica), frecuencia cardíaca (constantes vitales), HTA, diabetes (enfermedad de RCV), glucosa, creatinina, colesterol HDL, hematocrito, HCM, leucocitos (marcadores biológicos) y PEF (marcador funcional).

De forma general, los fumadores tienen menores niveles de glucosa (OR: 0,97; IC 95 %: 0,96-0,99), de HDL (OR: 0,98 IC 95 %: 0,96-0,99) y un valor menor de PEF (OR: 0,989; IC 95 %: 0,98-0,99), y por otra parte mayor riesgo de presentar un aumento del hematocrito (OR: 1,12; IC 95 %: 1,03-1,22), de la HCM (OR: 1,3; IC 95 %: 1,2-1,5) y de los leucocitos (OR: 1,7; IC 95 %: 1,5-1,9). En cuanto a la enfermedad de riesgo, los fumadores tienen mayor riesgo de presentar diabetes y menor riesgo de presentar HTA ($p < 0,005$) con respecto a los exfumadores. La edad no ha resultado ser estadísticamente significativa en alguno de los años de estudio, pero disminuye en los fumadores.

En el año 2009, Tabla 67, el modelo clasifica correctamente al 74,2 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 77 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 71,4 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 36,7 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 67. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2009.

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,025	0,054	0,976	0,951	1
Perímetro A	-0,058	0,000	0,943	0,921	0,967
HTA	-0,524	0,024	0,592	0,376	0,933
Diabetes	1,447	0,044	4,249	1,043	17,312
Glucosa	-0,018	0,03	0,982	0,966	0,998
Creatinina	-1,671	0,024	0,188	0,044	0,803
HDL	-0,024	0,01	0,977	0,959	0,994
Hematocrito	0,12	0,004	1,128	1,039	1,224
HCM	0,275	0,000	1,317	1,153	1,503
Leucocitos	0,397	0,000	1,488	1,308	1,692
PEF	-0,012	0,011	0,988	0,978	0,997
Constante	-3,466	0,256	0,031		
R ² Nagelkerke	36,7				
Especificidad %	77				
Sensibilidad %	71,4				
% Global	74,2				

En el año 2010, Tabla 68, el modelo clasifica correctamente al 76,3 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 78,6 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 74 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 42,6 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 68. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2010.

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,039	0,001	0,962	0,939	0,985
Perímetro A	-0,048	0,000	0,953	0,931	0,976
HTA	-0,633	0,006	0,531	0,339	0,832
Diabetes	2,511	0,001	12,32	2,845	53,352
Glucosa	-0,021	0,007	0,979	0,964	0,994
Creatinina	-2,992	0,002	0,05	0,008	0,325
HDL	-0,02	0,04	0,98	0,962	0,999
Hematocrito	0,083	0,04	1,086	1,004	1,176
HCM	0,291	0,000	1,337	1,175	1,522
Leucocitos	0,505	0,000	1,657	1,462	1,878
PEF	-0,016	0,001	0,984	0,975	0,994
Constante	-0,736	0,816	0,479		
R ² Nagelkerke	42,6				
Especificidad %	78,6				
Sensibilidad %	74				
% Global	76,3				

En el año 2011, Tabla 69, el modelo clasifica correctamente al 74,4 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 77,7 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 71 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 40 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 69. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2011.

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,018	0,125	0,982	0,96	1,005
Perímetro A	-0,059	0,000	0,943	0,92	0,966
HTA	-0,666	0,003	0,514	0,33	0,801
Diabetes	1,855	0,002	6,391	2,033	20,097
Glucosa	-0,026	0,001	0,974	0,96	0,989
Creatinina	-2,511	0,003	0,081	0,016	0,418
HDL	-0,022	0,026	0,979	0,96	0,997
Hematocrito	0,099	0,011	1,104	1,023	1,191
HCM	0,24	0,000	1,271	1,126	1,434
Leucocitos	0,515	0,000	1,674	1,472	1,905
PEF	-0,011	0,031	0,989	0,979	0,999
Constante	-0,945	0,767	0,389		
R ² Nagelkerke	40				
Especificidad %	77,7				
Sensibilidad %	71				
% Global	74,4				

En el año 2012, Tabla 70, el modelo clasifica correctamente al 74,8 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 77,7 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 71,6 % de los fumadores son correctamente predichos

por estas variables. De modo que el 36,6 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 70. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2012.

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,018	0,123	0,982	0,96	1,005
Perímetro A	-0,055	0,000	0,947	0,924	0,97
HTA	-0,865	0,000	0,421	0,267	0,665
Diabetes	-0,018	0,97	0,982	0,382	2,526
Glucosa	-0,005	0,341	0,995	0,984	1,005
Creatinina	-3,72	0,000	0,024	0,004	0,145
HDL	-0,03	0,001	0,97	0,953	0,987
Hematocrito	0,099	0,008	1,104	1,027	1,187
HCM	0,112	0,053	1,119	0,998	1,253
Leucocitos	0,38	0,000	1,462	1,304	1,64
PEF	-0,015	0,004	0,985	0,975	0,995
Constante	1,832	0,557	6,248		
R ² Nagelkerke	36,6				
Especificidad %	77,7				
Sensibilidad %	71,6				
% Global	74,8				

En el año 2013, Tabla 71, el modelo clasifica correctamente al 75,6 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 80,4 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 69,7 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 33,5 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 71. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2013.

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,029	0,009	0,971	0,95	0,993
Perímetro A	-0,047	0,000	0,954	0,933	0,977
HTA	-0,527	0,015	0,591	0,387	0,902
Diabetes	1,151	0,044	3,162	1,032	9,688
Glucosa	-0,026	0,001	0,974	0,958	0,99
Creatinina	-1,784	0,014	0,168	0,04	0,697
HDL	-0,031	0,001	0,97	0,953	0,987
Hematocrito	0,083	0,015	1,086	1,016	1,161
HCM	0,251	0,000	1,285	1,145	1,442
Leucocitos	0,419	0,000	1,521	1,352	1,71
PEF	-0,003	0,203	0,997	0,993	1,002
Constante	-1,958	0,533	0,141		
R ² Nagelkerke	33,5				
Especificidad %	80,4				
Sensibilidad %	69,7				
% Global	75,6				

RESULTADOS

En el año 2014, Tabla 72, el modelo clasifica correctamente al 73,9 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 83,2 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 61,2 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 36,6 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 72. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en el 2014.

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,033	0,006	0,967	0,945	0,99
Perímetro A	-0,055	0,000	0,947	0,924	0,969
HTA	-0,642	0,005	0,526	0,337	0,821
Diabetes	0,614	0,267	1,847	0,624	5,467
Glucosa	-0,009	0,296	0,991	0,975	1,008
Creatinina	-1,714	0,038	0,18	0,036	0,913
HDL	-0,029	0,002	0,972	0,954	0,989
Hematocrito	0,087	0,014	1,091	1,018	1,169
HCM	0,225	0,000	1,252	1,11	1,413
Leucocitos	0,452	0,000	1,571	1,394	1,77
PEF	-0,016	0,002	0,984	0,974	0,994
Constante	-2,079	0,512	0,125		
R ² Nagelkerke	36,6				
Especificidad %	83,2				
Sensibilidad %	61,2				
% Global	73,9				

En la subcohorte con imagen, Tabla 73, el modelo clasifica correctamente al 74,8 % de los sujetos exfumadores y fumadores, el 65,4 % de los sujetos exfumadores son correctamente predichos por estas variables y el 81,8 % de los fumadores son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 36 % de la variabilidad que existen entre un exfumador y un fumador, es explicado por las variables de seleccionadas.

Tabla 73. Modelo predictor en fumadores respecto a exfumadores en Subcohorte imagen.

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,028	0,24	0,972	0,928	1,019
Perímetro A	-0,053	0,001	0,948	0,92	0,978
HTA	-0,489	0,077	0,613	0,357	1,054
Diabetes	0,987	0,113	2,684	0,791	9,104
Glucosa	-0,016	0,077	0,984	0,967	1,002
Creatinina	-2,99	0,005	0,05	0,006	0,415
HDL	-0,036	0,001	0,965	0,944	0,986
Hematocrito	0,078	0,088	1,082	0,988	1,184
HCM	0,135	0,089	1,144	0,98	1,336
Leucocitos	0,099	0,003	1,105	1,01	1,233
PEF	-0,012	0,063	0,988	0,976	1,001
Constante	4,627	0,282	102,244		
R ² Nagelkerke	36				
Especificidad %	65,4				
Sensibilidad %	81,8				
% Global	74,8				

6.3. MODELO PREDICTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR (SEGÚN EL CALCIO CORONARIO) EN SUBCOHORTE CON IMAGEN

Finalmente se muestran los dos modelos obtenidos en los sujetos que tenían prueba de imagen. Estos modelos representan el RCV (según el calcio coronario) ajustados por el hábito tabáquico y por otras variables predictoras. Los modelos previos realizados a partir del procedimiento automático y los modelos no seleccionados, están disponibles en el ANEXO 5 (Tablas 152 a 165).

La Tabla 74, representa el modelo final que compara a fumadores y no fumadores. Este modelo incluye las siguientes variables: edad (sociodemográfica), IMC (antropométrica), HTA y dislipemia (enfermedad de RCV), hematocrito (marcador biológico) y FEV₁ (marcador funcional). Este modelo clasifica correctamente al 70,4 % de los fumadores y no fumadores que tienen calcio coronario, el 88,2 % de los sujetos con SC = 0 son correctamente predichos por estas variables y el 40,7 % de los sujetos con SC > 0 son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 14,2 % del RCV (según el calcio coronario), es explicado por las variables de seleccionadas.

Los fumadores presentan 2,4 veces más riesgo de tener un SC > 0 (IC 95 %: 1,3-4,7). Además, la hipertensión y la dislipemia son dos patologías que aumentan el riesgo tener calcio coronario, siendo estas variables estadísticamente significativas en el modelo. Un aumento de la edad, el IMC y el hematocrito, y una disminución del FEV₁ se relacionan con un SC > 0, pero no son estadísticamente significativos en el modelo.

Tabla 74. Modelo predictor de riesgo cardiovascular (según el calcio coronario), en fumadores respecto a no fumadores.

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,895	0,007	2,447	1,281	4,672
Edad	0,048	0,107	1,049	0,99	1,113
IMC	0,034	0,473	1,967	1,882	1,06
HTA	0,684	0,036	1,982	1,047	3,751
Dislipemia	1,021	0,037	2,775	1,062	7,248
Hematocrito	0,044	0,428	1,045	0,937	1,164
FEV ₁	-0,005	0,603	1,005	0,986	1,025
Constante	-6,235	0,05	0,002		
R ² Nagelkerke	14,2				
Especificidad %	88,2				
Sensibilidad %	40,7				
% Global	70,4				

La Tabla 75, representa el modelo final, que compara fumadores y exfumadores. Este modelo incluye las siguientes variables: Edad (sociodemográfica), alcohol (hábito tóxico), IMC (antropométrica), HTA y dislipemia (Enfermedad de RCV), APO-A1, hematocrito, VCM, linfocitos, monocitos y basófilos (marcadores biológicos), FEV₁ (marcador funcional). Este modelo clasifica correctamente al 70 % de los fumadores y exfumadores con calcio coronario, el 85,9 % de los sujetos con SC = 0 son correctamente predichos por estas variables y el 45,1% de los sujetos con SC > 0 son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 17,3 % de la variabilidad del RCV (según el calcio coronario), es explicado por las variables de seleccionadas.

Los fumadores presentan 1,2 veces más riesgo de presentar SC > 0 que los exfumadores (IC 95 %: 0,7-2,1). Un aumento en la edad (OR: 1,09; IC 95 %: 1,03-1,1) se relaciona positivamente con la presencia de calcio coronario, siendo la relación estadísticamente significativa. La HTA (OR: 1,92; IC 95 %: 1,1-3,3) y la dislipemia (OR: 3,29; IC 95 %: 1,3-8,5) aumentan el riesgo de presentar un SC > 0 (p<0,05). El hematocrito (OR: 1,9; IC 95 %: 0,79-1,98) y los basófilos (OR: 3,2; IC 95 %: 1,1-9,4) aumentan de forma estadísticamente significativa en los sujetos con SC > 0, también aumenta el VCM y los linfocitos, pero no son estadísticamente significativos en el modelo. En sujetos con SC > 0 existe una disminución de la APO-A1 (OR: 0,985; IC 95 %: 0,972-0,999) y de los monocitos, aunque este último no es estadísticamente significativo. El FEV₁ se relaciona inversamente con el calcio coronario, pero no es estadísticamente significativo.

Tabla 75. Modelo predictor de riesgo cardiovascular (según el calcio coronario), en fumadores respecto a exfumadores.

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,185	0,531	1,203	0,675	2,143
Edad	0,082	0,003	1,086	1,028	1,147
IMC	0,037	0,422	0,963	0,879	1,055
HTA	0,654	0,02	1,924	1,107	3,344
Dislipemia	1,191	0,014	3,289	1,275	8,481
APO-A1	-0,015	0,035	0,985	0,972	0,999
Hematocrito	0,128	0,022	1,88	0,788	1,981
VCM	0,053	0,116	1,054	0,987	1,126
Linfocitos	0,032	0,116	1,033	0,992	1,075
monocitos	-0,123	0,108	0,885	0,762	1,027
basófilos	1,165	0,034	3,205	1,094	9,391
FEV ₁	-0,014	0,132	0,914	0,896	1,034
Constante	-4,598	0,282	0,01		
R ² Nagelkerke	17,3				
Especificidad %	85,9				
Sensibilidad %	45,1				
% Global	70				

VIII. DISCUSIÓN

1. EVOLUCIÓN DE LA COHORTE EN EL TIEMPO

Nuestra población de estudio han sido hombres trabajadores en activo con un rango de edad de 20 a 64 años. Para la realización de nuestro estudio eran necesarios un mínimo de 799 participantes, y hemos obtenido un rango de participación de 850 a 911. Por tanto, el tamaño muestral conseguido es suficiente para hacer inferencia estadística de los resultados obtenidos, pudiéndose extrapolar los resultados a poblaciones de hombres adultos sanos hasta los 65 años.

En nuestra investigación durante los 6 años de estudio, los trabajadores fumadores fueron disminuyendo desde un 36,5 % hasta un 32,5 %, de este modo los exfumadores aumentaron un 4 % llegando a representar un 43,5 % al final del estudio. La población no fumadora representó un 24,3 % que se mantuvo constante durante los años de estudio.

Se ha encontrado un porcentaje más elevado de exfumadores que en la muestra general. Hay que tener en cuenta que en el año 2011 entró en vigor la Ley 42/2010, de 30 de diciembre de 2010 (24). Esta ley prohíbe fumar en lugares cerrados. Los trabajadores de la GME cuentan con unos descansos periódicos de aproximadamente 10 minutos por hora. Antes de la ley, los fumadores podían aprovechar el descanso para fumar. Con la puesta en marcha de la ley, los fumadores que quieran fumar deben salir fuera de todo el complejo industrial, cosa que no pueden hacer ya que no tienen tiempo para ello. Jiménez-Ruiz (302), estimó que tras la entrada de la Ley 42/2010 un 27 % de los fumadores intentó dejar de fumar, aunque el 14 % de ellos lo consiguieron menos de 24h. Una investigación que evaluó la exposición al humo ambiental del tabaco, antes y después de la entrada en vigor de la ley en Zaragoza (303), concluyó que se había conseguido que la exposición al humo ambiental del tabaco hubiese disminuido alrededor de un 20 % en la población general, y que dentro del ámbito laboral esta exposición pasó de un 35,6 % antes de la ley a un 8 % después de la ley.

Debido a ello, desde el año 2009 hasta el 2014 muchos de estos fumadores han tenido que disminuir su consumo diario de tabaco, ya que en las 8 horas que dura la jornada laboral están libres completamente de la exposición al tabaco, además, desde GME, se hacen campañas de abandono de tabaco, realizando en aquellos trabajadores que

deseen dejarlo, el seguimiento y tratamiento pertinente. Por tanto, algunos trabajadores, han aprovechado para dejar de fumar.

Si observamos la prevalencia de fumadores de la ENSE de 2012 (106), representa un 38 % en los hombres de 45-54 años en nuestro estudio para ese año la prevalencia de fumadores era del 36 %, un poco inferior pero similares. Para este año en la encuesta los no fumadores y exfumadores, representan un 30,5 % y 31 % respectivamente, y en nuestro estudio ese año fue de 24,3 % no fumadores y 29,5 % exfumadores.

En la EESE de 2014 (107), existe un 36,3 % de fumadores para los rangos de edad comentados, los fumadores de nuestro estudio en ese año fueron un 32,5 %. Esta encuesta determinó que existía un 36 % de exfumadores, un 7 % menos que en nuestro estudio y un 27 % de no fumadores, un 3 % más que en nuestra muestra. También tenemos un 4 % más de fumadores que en Aragón para la población total de hombres.

La prevalencia en nuestro estudio de hombres fumadores en 2014 (32,5 %) es similar a al publicado en la última ENSE de 2017 (32,9 %) y la prevalencia de exfumadores es un 10 % mayor al 32,5 % publicado por la encuesta (105), para los rangos de edad (45 a 54 años). Por otro lado, los no fumadores representan el 34'5 % y en nuestro estudio fueron el 24,3 %. En Aragón, un 40 % de los hombres son no fumadores, un 31 % exfumadores y un 29 % fumadores. Además, esta encuesta también expresa que existe un descenso en el número de fumadores, con respecto a años atrás, aunque es un descenso menos pronunciado con respecto a otras encuestas.

Analizando estas encuestas podemos ver cómo en nuestro estudio, la prevalencia de consumo de tabaco es similar a la población masculina española de 45 a 54 años, exceptuando el año 2014, que nuestros trabajadores presentaban una prevalencia 4 % inferior. Tanto en las encuestas españolas como en nuestra investigación, la prevalencia de consumo de tabaco disminuye, aumentando los exfumadores. Nuestros datos en cuanto a hábito tabáquico, aunque son de 2014, se asemejan a lo publicado en la encuesta de 2017, presentado una prevalencia de fumadores muy similar.

También hay que tener en cuenta que la prevalencia de fumadores para el rango de edad 45 a 55 años, era mayor que el de la población total de hombres, ya que esta población total representa hombres desde los 15 años en adelante. Por ello, nuestro

estudio al tener una mediana de edad de entre 50 a 55 años, lo hemos comparado con ese intervalo de edad.

Cuando analizamos a los no fumadores y exfumadores, las prevalencias no son similares a las de nuestro estudio, pero podemos observar que, en las dos encuestas publicadas durante los años de nuestro estudio, como el tamaño porcentual de los exfumadores era el mayor de las 3 categorías y el de los no fumadores el menor de todos, resultados similares a nuestro estudio. Se observa además un claro abandono del hábito tabáquico, algo reflejado tanto en nuestro estudio como en las últimas encuestas.

1.1. SOCIODEMOGRÁFICAS

La **edad** media de inicio del consumo de tabaco en nuestro país, se sitúa en torno a los 17 años en las dos últimas encuestas, siendo superior a las de años pasados (105,107). La prevalencia de consumo de tabaco es mayor en hombres que en mujeres (105).

En los trabajadores de nuestro estudio, los fumadores son más jóvenes que los no fumadores y exfumadores. Aunque estas diferencias no son siempre significativas, podemos observar una tendencia similar en la población española, donde a medida que aumenta la edad la prevalencia de fumadores disminuye, aumentando la de exfumadores, y es entre los 35 y 55 años donde mayor prevalencia de fumadores suele existir (105,107). En nuestra investigación, como en el estudio de Oliveira (304), los exfumadores presentan una media de edad significativamente superior. Además, en nuestra investigación, la edad presenta una correlación negativa con respecto al número de cigarrillos, correlación que ha tenido significación estadística cuando hemos comparado trabajadores fumadores con exfumadores.

En nuestra muestra, se consumen de 10 a 15 cigarrillos al día, existiendo un consumo medio en los años de estudio de 12 cigarrillos/día. Se observa una disminución del número de cigarrillos de una mediana de 5 cigarrillos/día desde el primer año hasta el último año de estudio, pasando de 15 cigarrillos/día en 2009 a 10 cigarrillos/día en 2014. Este descenso guarda relación, como se ha mencionado anteriormente, con el hecho de que con los años hay menos fumadores y los fumadores que quedan además fuman menos. En España se encontró un consumo medio de 13 cigarrillos/día, por parte de los hombres, similar a nuestra muestra (302).

No encontramos diferencias en cuanto al **lugar de residencia**. Estos resultados se asemejan a los resultados obtenidos por otros autores donde no hay diferencias en el hábito tabáquico entre el medio urbano y el rural (305-308). La mayoría de los sujetos residen en medio urbano, por tanto, la mayoría de fumadores, exfumadores y no fumadores están en este ámbito. Hay estudios que muestran una mayor prevalencia de fumadores en el medio urbano (309). Y otros que apuntan a una mayor prevalencia de tabaquismo en áreas no urbanas (310-318). Si consideramos la teoría de que la distribución del tabaquismo en función de la zona geográfica sigue un comportamiento en U, donde las áreas de mayor prevalencia son las grandes ciudades y pueblos, y las que menos zonas interurbanas o segundas residencias (319), se podrían explicar los resultados encontrados en nuestro estudio.

Prabhakaran (314), demostró un aumento significativo de la prevalencia de tabaquismo en la población rural masculina, comparando el principio de los 90 con el 2010. Sin embargo, Oommen (320), en su estudio sobre factores de RCV en ámbito rural respecto a urbano, estableció que el consumo de tabaco tiende a disminuir en ambas áreas, resultados semejantes a lo que está ocurriendo en nuestro entorno. También, este estudio encontraba mayor prevalencia de enfermedad de RCV en zonas rurales. Sin embargo, en el África Subsahariana, el vivir en una zona urbana era un condicionante para tener un perfil de RCV, con respecto a los residentes de zonas rurales, hecho que estaría influenciado por los estilos de vida de esa zona geográfica (321). Como la tendencia es a fumar menos, también existe un descenso en la iniciación del hábito tabáquico tanto en zonas rurales como urbanas, que, en países orientales, puede estar relacionada con la fecha de nacimiento y el desarrollo socioeconómico (322).

Para Mi (323), en China, la HTA y el tabaquismo eran más prevalentes en zonas rurales, en cambio la dislipemia, la falta de ejercicio y la diabetes fueron más frecuentes en el medio urbano. En Suiza, la HTA, el IMC, el perímetro abdominal y el colesterol presentaban cifras más altas en las zonas rurales; la actividad física realizada es mayor en las zonas urbanas, aunque sin diferencias significativas, como tampoco las hay en el consumo de tabaco, ni en los niveles de glucosa (324). Un estudio realizado en nuestro país (325), con más población rural que urbana, no estableció diferencias significativas en cuanto al consumo de tabaco, pese a que había más prevalencia en el medio rural.

También determinaron que los hombres del medio rural, presentaban tensiones diastólicas más bajas, glucemias más elevadas y mayor IMC, en contraste, presentaban mayor actividad física moderada en el tiempo libre. No se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a la prevalencia de síndrome metabólico.

Pese a que la literatura demuestra que la zona rural es un factor de riesgo para el consumo de tabaco, otros factores de RCV no tienen las bases tan asentadas y dependen del país o región donde se desarrolle la investigación.

El mayor consumo de tabaco por parte de la población rural, con respecto a los residentes en zonas urbanas, puede deberse a un nivel socioeconómico más bajo en las áreas rurales, ya que en zonas urbanas tiende a aumentar el consumo de cigarrillos electrónicos. Además, puede ser que las políticas en contra del tabaco, no lleguen a las áreas rurales adecuadamente (326,327). La diferencia de nuestro estudio con otros autores puede deberse a otros factores, como por ejemplo la migración de la población rural a la ciudad y el envejecimiento de los pueblos.

1.2. CATEGORÍA LABORAL

Analizando la **categoría laboral**, casi dos terceras partes (65 %) de los sujetos realizan un turno rotatorio de mañana y tarde, a éste le sigue el turno rotatorio de mañana, tarde y noche (19,5 %) y los que menos son el turno de noche (13,5 %) y el de las horas centrales (1,5 %). Estos turnos se mantienen constantes en los 6 años de estudio. También se mantienen sin cambios la modalidad de trabajo y el tipo de trabajo.

El turno rotatorio de mañana y tarde y el turno de noche presentan de modo estadísticamente significativo una mayor prevalencia de fumadores, exceptuando los dos últimos años, en los que aumenta la frecuencia de exfumadores y la diferencia no es estadísticamente significativa.

El trabajo rotatorio (respecto a tener un turno fijo) y el trabajo manual (respecto al trabajo sedentario), presentan mayor número de fumadores, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa.

Un estudio realizado en España (328), asoció el turno de noche, con una mayor probabilidad de fumar, además también se encontró una relación entre el trabajo a turnos y el hábito tabáquico. La explicación dada por estos autores a este hecho, radica en que el tabaco altera el patrón sueño-vigilia de manera que el cigarrillo podría ser utilizado como estimulante o medida contra la fatiga en los trabajadores nocturnos. Otra explicación que se dio fue la necesidad de estos trabajadores de dormir por las mañanas, lo que puede dificultar su asistencia a programas de deshabitación tabáquica.

Además, al trabajo por turnos y al turno de noche, no sólo se ha asociado a mayor consumo de tabaco sino también se relacionan con un peor perfil de RCV (329-333). Diversos autores han relacionado estas modalidades de trabajo con factores de RCV (134,334,335).

Se ha estudiado la relación entre el tiempo de trabajo y el consumo de tabaco, concluyendo que trabajar largas horas tiende a aumentar las posibilidades de que los exfumadores recaigan, reduce las posibilidades de que los fumadores abandonen el hábito y aumente el consumo de cigarrillos, sobre todo si se exceden las 50 h semanales (336-338). En ciertos trabajos, además, puede guardar relación con el turno de noche, ya que generalmente la duración en horas es mayor al de mañanas o tardes, aunque el turno de noche de los trabajadores de nuestro estudio es de igual duración a los de mañana y tardes. Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, los trabajadores de nuestra muestra no pueden fumar en su turno, por lo que, esta relación, actualmente, no ocurría en los trabajadores de la muestra, pero es posible que antes de entrar en vigor la Ley “antitabaco” si pudiera existir.

Wang (339), asoció significativamente el trabajar viajando con evento CV, y el trabajo a turnos con la mayor prevalencia de evento CV, aunque no fue significativa.

Estudios como el de Zhang (340), demuestran como la muerte súbita fue más prevalente en sujetos que realizaban un trabajo sedentario, por otro lado, ese mismo estudio relacionó un mayor consumo de tabaco por parte de los trabajadores con actividades de tipo manual. Además, Torén (341) sí que asoció una mayor prevalencia de cardiopatía coronaria en fumadores que desempeñaban un trabajo manual. Sí se establece un perfil

de RCV según la modalidad de trabajo, en nuestro estudio serían los fumadores que trabajan a turnos y en el turno de noche.

1.3. HÁBITOS TÓXICOS

Fumadores y exfumadores son los que, generalmente, han presentado las medianas de gramos de **consumo de alcohol** semanales (50-100 gr/semana) significativamente superiores con respecto a los no fumadores (10-60 gr/semana), llegando a consumir hasta dos veces más que los no fumadores. El consumo de cigarrillos también se ha correlacionado de forma positiva con el consumo de alcohol, cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores en casi todos los años estudiados ($r=0,14$).

En el estudio de Strate (342), los sujetos fumadores y exfumadores consumían una media de 18 y 14 gr de alcohol diarios respectivamente, frente a los 8 gr/día de los no fumadores, como en nuestro estudio, la población fumadora y exfumadora consumía dos veces más alcohol que los no fumadores.

En un estudio sobre tabaquismo en EE. UU. (343), la mayoría de los sujetos que consumían grandes cantidades de alcohol a la semana, eran fumadores y exfumadores de menos de 5 años. Por otro lado, los consumidores moderados de alcohol o no consumidores, eran principalmente no fumadores y exfumadores de más de 5 años. En el estudio realizado por Cheng (344), en Chile, el 80 % de los fumadores consumían alcohol frente al 50 % de los no fumadores. McEvoy (345), en la cohorte del estudio MESA, estimó también que un 48 % de los no fumadores consumían cantidades excesivas de alcohol, frente a un 62 % y 67 % de exfumadores y fumadores. Resultados similares se obtuvieron en el trabajo de Nadruz (346), en la cohorte ARIC. Este estudio además analizó a los fumadores pasivos, pero en este caso, no encontraron diferencias en el consumo de alcohol entre no fumadores y fumadores pasivos.

Ukert (347), publicó que los fumadores consumían entre un 10 y un 25 % más de alcohol que los no fumadores, algo similar a los porcentajes obtenidos por los investigadores mencionados, este autor también estimó que después de dejar de fumar había una moderada reducción del consumo de alcohol, aproximadamente del 11,5 %, pero que, tras 5 años de abandono del hábito tabáquico, esta reducción puede llegar hasta el 50 %. Teniendo en cuenta estos estudios, la explicación de porqué nuestra investigación

presenta un mayor consumo del alcohol por parte de los exfumadores, puede estar relacionada con el hecho de que el abandono del hábito tabáquico no lleva consigo una reducción inmediata y notable del consumo de alcohol, sino que esta reducción se podría producir a largo plazo. Además se ha comprobado que los fumadores presentan mayor dependencia al alcohol que los no fumadores (348,349). También se ha asociado la reducción en las concentraciones de nicotina de los cigarrillos, con una reducción en el consumo de alcohol (350).

Whitfield (351), en su investigación relacionó el consumo de cigarrillos con la ingesta de alcohol, aunque a diferencia de nuestro estudio, este autor correlacionó diferentes categorías de consumo de alcohol con diferentes categorías de consumo de tabaco.

Resultados similares a estos estudios y a nuestra investigación han sido publicados por otros autores en los últimos años (352-356). Aunque, existen algunas publicaciones, que no han reportado diferencias en cuanto a la relación entre el consumo de alcohol y el hábito tabáquico (357,358).

Como podemos observar, en nuestro estudio, al igual que en la mayor parte de las investigaciones, existe una asociación positiva entre alcohol y tabaco. Ambas sustancias tienen gran repercusión sobre el desarrollo de ECV. El consumo de alcohol produce disfunción mitocondrial, alteración de la circulación, estrés oxidativo, muerte celular y daño cardíaco, que puede dar lugar a patología CV (359).

Por otra parte,

1.4. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Los fumadores poseen medianas de **peso, IMC y perímetro abdominal**, inferiores a los no fumadores y exfumadores. Estos últimos son los que presentan las mayores medianas de estos parámetros, y las diferencias son estadísticamente significativas todos los años estudiados. Los fumadores, pueden pesar hasta 5 kg de mediana menos que los exfumadores, y tener un perímetro abdominal 4 cm de mediana inferior al de los exfumadores. Además, nuestra muestra general ha experimentado un aumento significativo en las medianas del peso (1 kg), el IMC ($0,18 \text{ kg/m}^2$) y el perímetro abdominal (0,5 cm) en los 6 años de estudio, coincidiendo con el aumento en la prevalencia de exfumadores. Encontramos que la mediana de IMC en los trabajadores

supera todos los años los 25 kg/m², por lo que tenemos a una población con sobrepeso (300).

Dentro del grupo de fumadores, el número de cigarrillos/día consumidos no se correlaciona de manera estadísticamente significativa con estos tres parámetros. Si comparamos a fumadores con no fumadores, sí que observamos una correlación negativa y estadísticamente significativa (IMC: $r=-0,17$; perímetro abdominal: $r=-0,1$), este coeficiente de correlación es mayor cuando comparamos a fumadores con exfumadores (IMC: $r=-0,26$; perímetro abdominal: $r=-0,23$). De modo que se puede concluir que en exfumadores aumenta el IMC y el perímetro abdominal.

En estudios como el de Flegal (360), se concluyó que la prevalencia de obesidad en fumadores era menor con respecto a los no fumadores (OR: 0,71; $p<0,05$) y eran los exfumadores los que presentaban una mayor prevalencia de obesidad con respecto a los no fumadores (OR: 1,25; $p<0,05$). Retomando de nuevo el estudio estadounidense sobre tabaquismo (343), la prevalencia de sobrepeso y obesidad era superior también en exfumadores, tanto de más de 5 años como de menos de 5 años, y eran los no fumadores y fumadores los que presentaban una mayor prevalencia de normopeso. Además, también fue analizado el bajo peso, aunque el número de individuos con peso bajo era pequeño, los fumadores presentaban un mayor riesgo de bajo peso.

En nuestro estudio los exfumadores presentaban una mediana de IMC de 1,5 kg/m² superior a los fumadores. Resultados similares se obtuvieron en la cohorte del estudio transversal y multicéntrico EVIDENT en España (361), donde los exfumadores (hombres y mujeres) de su muestra presentaban un IMC de 1,43 kg/m² superior a los fumadores, además de un perímetro abdominal 4 cm superior. También en el estudio de Munafò (362), los sujetos no fumadores y exfumadores de su estudio, presentaban un promedio de 1,6 kg/m² más que los fumadores. En éste último se observó también una ganancia de peso en los sujetos que dejaban de fumar, pero según Munafò, con el tiempo, los exfumadores alcanzan niveles de IMC similar al de los no fumadores. Nuestros datos también coinciden con un estudio sobre tabaco en la cohorte ARIC (356), los no fumadores y exfumadores presentaban 1,6 y 1,7 kg/m² más de IMC que los fumadores. Un estudio (363), en población China, también obtuvo un IMC inferior de los fumadores

con respecto a las otras dos categorías, además un 52 % de los exfumadores presentaban sobrepeso, frente a un 39,8 % de los fumadores.

Un metaanálisis (364), concluyó que las personas que dejan de fumar ganan un promedio de 4 a 5 kg de peso durante el primer año. Cifra que concuerda con los 5 kg de más que presentan los exfumadores con respecto a los fumadores en nuestro estudio. En el trabajo de Krukowski (365), esta ganancia de peso fue menor: 1,4 Kg tras el año del abandono. Los sujetos que dejaron de fumar en la investigación de Ben (366), también experimentaron un aumento de IMC de $1,8 \text{ kg/m}^2$ durante el primer año.

El estudio de Slagter (367), obtuvo resultados similares al nuestro, los hombres fumadores y no fumadores presentaban un IMC de media de 26,2 y 26,1 kg/m^2 y los exfumadores de 27 kg/m^2 . En cuanto al perímetro abdominal, fumadores, no fumadores y exfumadores presentaban 95, 94 y 98 cm respectivamente, estas diferencias, como en nuestro estudio, fueron estadísticamente significativas, además sus medias de perímetro abdominal son similares a las nuestra (94, 95,5 y 98 cm). También en este estudio se estableció una relación del tabaco con el síndrome metabólico independientemente del sexo y el IMC.

En los últimos años, otras publicaciones, han relacionado a los exfumadores con menor riesgo de obesidad (368-377).

En una investigación realizada en Europa (378), a diferencia de nuestro estudio, relacionó un aumento en el número de cigarrillos/día con aumento en el IMC y el perímetro abdominal. Además, el tiempo de exfumador se relacionó con la disminución del IMC y el perímetro abdominal. Por otro lado, y similar a nuestra investigación, los fumadores presentaban un IMC y un perímetro abdominal inferior a no fumadores y exfumadores.

Una investigación (379), realizada en población catalana, relacionó a los fumadores de más de 20 cigarrillos diarios con un aumento del perímetro abdominal respecto a los no fumadores, por otro lado, no asociaron a los fumadores de menos de 20 cigarrillos/día ni a los exfumadores con el IMC, ni con el perímetro abdominal. Clair (380), relacionó a los hombres fumadores con un consumo de tabaco moderado y excesivo con un aumento del perímetro abdominal en comparación con los fumadores ligeros, sin

embargo, no encontraron relación al estudiar el consumo diario de cigarrillos con el IMC. Pekgor (381), también encontró relación entre un mayor consumo de cigarrillos con mayores medias de IMC y perímetro abdominal, y Wakabayashi (357,382), en pacientes diabéticos, no encontró diferencias de IMC entre no fumadores y fumadores de < 20 cigarrillos/día, pero sí entre no fumadores y fumadores de > 20 cigarrillos/día (25,5 kg/m² respecto a 26,1 kg/m²). En el estudio de Cheng en adultos jóvenes (344), los fumadores presentaban un IMC y perímetro abdominal significativamente superior al de los no fumadores, incluso fumando menos de 30 cigarrillos a la semana.

Como vemos, en otras investigaciones (357,379-382), ante casos de grandes fumadores, se puede dar una relación positiva entre el consumo de tabaco y perímetro abdominal. Esta asociación, puede deberse, por un lado, a las elevadas concentraciones de cortisol en ayunas que presentan los fumadores con respecto a los no fumadores, que se asocian con el tejido adiposo visceral, o al comportamiento menos saludable que tienden a adoptar los grandes fumadores como, la falta de actividad física, la mala alimentación o la asociación con el aumento de consumo de alcohol (379).

Un estudio realizado en España (383), encontró un mayor consumo de cigarrillos en los fumadores obesos respecto de los fumadores no obesos, aunque no relacionó el IMC con el consumo de tabaco, al igual que Hayase (384) y Al Rifai (358), en la cohorte del estudio MESA.

Según la evidencia disponible, el cese del tabaquismo está asociado a un incremento del peso. Los factores que pueden explicarlo son varios. Uno de ellos es el aumento de la ingesta calórica y la disminución de la tasa metabólica (385). Otros mecanismos posibles serían la existencia de una disminución en la tasa de oxidación de las grasas y un mayor consumo metabólico a través de una mayor actividad de la lipasa (362).

Para compensar esta etapa se recomienda, un buen control de la ingesta y la realización de ejercicio físico para minimizar este riesgo, alcanzando a largo plazo, niveles de IMC similares a los de un no fumador (362).

1.5. CONSTANTES VITALES

En nuestro estudio, los fumadores presentaban cifras de **TAS** y **TAD** inferiores a las otras dos categorías, estas diferencias resultaron estadísticamente significativas durante

todos los años de estudio. Los fumadores tenían medianas de TAS y TAD de hasta 7 y 5 mmHg inferiores a los exfumadores. Al comparar al grupo de fumadores con los exfumadores y no fumadores, la correlación entre número de cigarrillos y TA, ha sido negativa, aunque, sólo ha tenido significación estadística cuando se compararon con los exfumadores ($r=-0,21$ y $r=-0,27$), es decir que a medida que aumentaba el consumo de tabaco disminuía la TA.

Nuestros resultados en cuanto a cifras de TA son similares a estudios previos (361,386,387). Un estudio brasileño (377), informó de niveles de TAS y TAD estadísticamente inferiores en fumadores. Li G (363), obtuvo medias de TAS y TAD inferiores en fumadores (124 y 78 mmHg) con respecto a exfumadores (126,5 y 79,5 mmHg), también reportó que un 55 % de los sujetos que dejan de fumar presentaban aumento de las cifras de TA. Alomari (376), encontró medias de TAD y TAS 10 y 4 mmHg inferiores en fumadores con respecto los no fumadores. Nuestras cifras son también semejantes a las publicadas en la cohorte del estudio MESA (358), donde encontraron medias de TAS inferiores en fumadores, con respecto a las otras dos categorías (388). El estudio en Corea de Kim (389), también reportó cifras inferiores de TAS en fumadores con respecto a exfumadores y no fumadores. En el trabajo de Li H (390), los fumadores de menos de 20 cigarrillos/día, presentaban medias de TAS y TAD más bajas que los no fumadores, sin embargo, entre los no fumadores y fumadores de más de 20 cigarrillos diarios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de TAS y TAD.

Un estudio realizado por Lee (391), sobre el efecto en la TA del cese del tabaquismo, indicó que existía un incremento de la TA en exfumadores y no fumadores en comparación con los fumadores, y que los mayores incrementos de TA fueron observados en los exfumadores de más de un año, independientemente del peso.

Linneberg (392), no asoció el consumo de cigarrillos/diarios con mayores cifras de TAS y TAD. Yano (393), no estableció diferencias en cuanto a la TA de fumadores respecto a los no fumadores.

En un estudio (394), realizado en población China, únicamente se asoció una mayor prevalencia de HTA diastólica en fumadores intensos, no encontrado diferencias entre las distintas categorías de fumador y la TAS o la TAD.

Nadruz (356), no encontró diferencias entre la TA y la frecuencia cardíaca en ninguna de las categorías. Tampoco lo hizo Saladini (395), aunque este estudio evaluó a pacientes con HTA en estadio I, no tratados, por lo que los resultados podrían estar sesgados. Otros investigadores tampoco establecieron relación entre la TA y el tabaquismo en sus cohortes (344,370,373,381,384,396). En cambio, en la cohorte del estudio de Hong (397), las personas expuestas al tabaco si presentaron cifras de TA superiores con respecto a los no expuestos, pero hay que tener en cuenta que, en dicho estudio, el grupo de expuestos al tabaco estaba compuesto tanto por fumadores actuales como por exfumadores, por tanto, el peso de los exfumadores en ese grupo puede hacer que las cifras de TA aumenten.

El estudio de Ohta (398), realizado en hipertensos fumadores, comprobó que las cifras de TA disminuyeron durante las 24h de monitorización que estos sujetos habían estado sin fumar.

El efecto del tabaco sobre la TA es controvertido, por una parte, es conocido que el consumo de cigarrillos va acompañado de un aumento agudo de la TA y la frecuencia cardíaca, debido a una estimulación de las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático, que aumentará las catecolaminas plasmáticas (53). Por otra parte, el efecto crónico del tabaquismo sobre la TA, puede explicarse de varias maneras: Kim (386), estableció una relación inversa entre cotinina e HTA, esta cotinina actúa como relajante de la musculatura lisa vascular, además Kim también describe, que puede existir una liberación de encefalinas y factor natriurético auricular por parte de la nicotina consumida de manera crónica, con lo cual puede existir una disminución de las cifras de TA. Los motivos que dan otros autores (53,363,399), a este fenómeno, son la existencia de factores de confusión, como el peso, ya que los fumadores tienen de media menos peso lo que significaría una reducción de las cifras de TA. Además la ganancia de peso experimentada tras el abandono del tabaco, puede estar relacionada con el aumento de las cifras de TA en los exfumadores. Otro de los factores implicados, puede ser el momento de la toma, ya que se le pide al sujeto que no consuma tabaco al menos 30 minutos antes de la prueba, por tanto, este periodo, puede producir una normalización aguda de la TA y enmascarar los resultados, además los trabajadores de nuestro estudio, se realizan el examen de salud en el centro de trabajo, que es un espacio libre de humo,

por tanto, el tiempo transcurrido desde el último cigarrillo hasta la realización de la prueba puede ser mayor. También se podría explicar esta situación, por la inactividad física y el sedentarismo, por parte de los exfumadores.

La FC fue superior en los fumadores. Además, la frecuencia cardíaca ha mantenido en todas las comparaciones entre grupos una relación positiva y significativa con el consumo diario de cigarrillos ($r=0,3$). La FC puede estar aumentada en los fumadores hasta 5 lpm más de mediana respecto a los no fumadores, encontrando medianas de FC superiores a 70 lpm en fumadores todos los años, y menores a 70 lpm en no fumadores y exfumadores.

Alomari (376), no encontró diferencias respecto a la frecuencia cardíaca. Aunque en la cohorte del estudio MESA (358), si se asoció un mayor consumo de cigarrillos con un aumento de la frecuencia cardíaca. En el trabajo de Li (390), la frecuencia cardíaca fue superior en aquellos fumadores de más de 20 cigarrillos en comparación con los de menos de 20, sin embargo, no reportó diferencias entre fumador y no fumador.

Linneberg (392), sí estableció una correlación positiva entre consumo de cigarrillos y la frecuencia cardíaca, en la cual un consumo de 20 cigarrillos/día suponía un incremento de la frecuencia cardíaca de 7 lpm. En una cohorte libanesa, los fumadores prestaban una media de 5 y 8 lpm más que exfumadores y no fumadores respectivamente (370). Yano (393), publicó una frecuencia cardíaca significativamente superior en fumadores.

Una frecuencia cardíaca en reposo elevada se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar ECV, ya que esta elevación se relaciona con la disfunción endotelial y la rigidez arterial (400). El estudio de Woodward (401), relacionó una frecuencia cardíaca por encima de 65 lpm con mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad prematura. Además, un aumento de la FC en 6 lpm supone un incremento del 40 % en el riesgo de accidente cerebrovascular (402). También se ha relacionado la frecuencia cardíaca superior a 70 lpm con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, IAM y accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad coronaria (403) o hipertensión (404). Una explicación de esta relación se podría deber a que un mayor número de ciclos pulsátiles sobre la pared arterial aumenta la fatiga elástica y el estrés mecánico de la pared de los vasos causando rigidez y la formación de lesiones ateroscleróticas (400).

1.6. ENFERMEDAD DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Del mismo modo que hemos encontrado que las cifras de TA estaban aumentadas en los exfumadores, también encontramos que la **HTA** es más prevalente en este grupo. En contraste con los resultados hallados en las cifras de TAS y TAD en los fumadores, la prevalencia de fumadores en los sujetos hipertensos es superior a la de los no fumadores. De modo que, aproximadamente el 50 % de los sujetos con HTA son exfumadores, el 30 % fumadores y el 20 % no fumadores, pero dentro de la categoría de consumo de tabaco, aproximadamente el 27,6 % de los fumadores, el 28 % de los no fumadores y el 43,2 % de los exfumadores tienen HTA, estos resultados han sido estadísticamente significativos durante todos los años del estudio.

Además, han existido diferencias en la prevalencia de HTA, alcanzando su punto álgido en 2013, la prevalencia media de HTA de los 6 años de estudio ha sido del 34 %. Un estudio (405), sobre factores de RCV realizado a 28.000 trabajadores de Alemania, estimó una prevalencia general de HTA del 37 %, similar a la nuestra. Las cifras de HTA del estudio alemán, son similares al estudio de Tu (406), realizado en marines daneses (90 % hombres), donde el 44,7 % de los sujetos presentaban HTA, también, como en nuestro estudio, los fumadores y exfumadores presentaban mayor prevalencia de HTA con respecto a los no fumadores. En EE.UU. esta patología se da en un 71 % de individuos de raza negra y en un 51 % de raza blanca, la prevalencia de tabaquismo fue de 17 % y 12 % respectivamente (407). Una revisión (408), realizada en África Occidental en población trabajadora, estimó una horquilla de prevalencia de HTA de entre el 12 % y el 69 %, siendo los trabajadores sedentarios los que mayor prevalencia tenían de HTA. Precisamente en ese estudio, la prevalencia más baja de HTA, el 12 %, la presentaban los trabajadores de la industria automovilística. Aunque nuestro estudio se ha realizado a trabajadores de una industria automovilística, la mayoría con un trabajo no sedentario, la prevalencia de HTA se aleja más de la revisión africana y del estudio americano, siendo más similar a los estudios europeos, aquí entrarían posibles factores a valorar como la raza, el nivel socioeconómico, los estilos de vida, o la edad, de las diferentes poblaciones estudiadas.

Nuestro resultado en cuanto a la patología hipertensiva es igual al estudio de Kim (389), que también observó una prevalencia del 50 %, el 30 % y el 20% de exfumadores,

fumadores y no fumadores, entre los sujetos con HTA. Al igual que nuestro estudio, en la cohorte del estudio EVIDENT (361), encontraron mayor prevalencia de HTA dentro exfumadores (46,7 %), seguido de no fumadores (41,4 %) y fumadores (30,6 %), aunque en nuestro estudio la prevalencia de fumadores y no fumadores con HTA era muy similar (27,6 % y 38 %).

También Lubin (409) y Chakma (410), relacionaron la cantidad de tabaco consumido con mayor prevalencia de HTA. Y Thuy (387), además encontró que controlando por los factores como el peso, el alcohol y la edad, se asociaba mayor riesgo de HTA con el consumo de cigarrillos y con el tiempo de fumador, aunque siguió encontrando un mayor riesgo de HTA en sujetos exfumadores.

Otros estudios previos (346,394,411), en cambio no encontraron relación entre el hábito tabáquico y la prevalencia de HTA. Sin embargo, existe evidencia de que los fumadores con hipertensión tienen mayor riesgo de ACV isquémico, que aquellos hipertensos no fumadores o exfumadores (412).

La prevalencia media **diabetes** de la muestra general ha sido de 5 %, observándose cambios significativos durante cada año de estudio. Nuestra prevalencia difiere de estudios como el de Scheerbaum (405), que fue del 0,5 % (hombres 0,6 %) o como el de Loop (407), donde presentaban diabetes el 31 % de los sujetos raza negra y el 16 % de raza blanca.

La proporción de fumadores con diabetes (6,3 %) es superior a la de los no fumadores (5,9 %) y exfumadores (4,8 %), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Hay estudios (361,413), que como nosotros no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a consumo de tabaco y diabetes.

Por otro lado, en la mayoría de la literatura revisada se relaciona la diabetes con el tabaco, siendo este un factor de riesgo modificable de dicha patología (389,414,415). Uno de los últimos metaanálisis publicados (416), concluyó que los fumadores tienen entre un 35 % y un 44 % más riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 que los no fumadores, además existía una relación dosis-respuesta con el número de cigarrillos, aumentando un 16 % el riesgo de padecer diabetes tipo 2 por cada 10 cigarrillos consumidos al día.

Este riesgo vuelve a niveles comparables con los de un no fumador, 10 años después del cese del hábito. La acción del tabaco sobre la diabetes puede ser explicada porque, el tabaco provoca resistencia a la insulina y deterioro de las células beta pancreáticas, lo que favorece el desarrollo de la diabetes (417). Además, el consumo de tabaco, agrava el desarrollo de complicaciones macro y microvasculares (418,419).

Aproximadamente el 71 % de la población estudiada esta diagnosticada de **dislipemia**. Una prevalencia superior a un estudio realizado en trabajadores alemanes (405), siendo esta patología prevalente en un 47 % de los hombres, pese a que el punto de corte para el diagnóstico lo establecieron en ≥ 190 mg/dL de colesterol.

De los sujetos de nuestro estudio con esta patología, aproximadamente un 43 % son exfumadores, un 34,5 % son fumadores y un 22,5 % son no fumadores, siendo estas diferencias estadísticamente significativas todos los años de estudio. Dentro de los fumadores entre un 62 y un 75 % presentan dislipemia, en los no fumadores la prevalencia oscila entre un 54 y un 68 % y en los exfumadores entre un 70 y un 81 %.

A diferencia de nuestro estudio, en población china estudiada por Wang (420), la prevalencia de dislipemia era aproximadamente del 30 %, y, a pesar de que los fumadores y no fumadores eran los que más presentaban esta patología, no hallaron diferencias en el hábito tabáquico. Lo mismo reportó Zhao (421), un compatriota suyo, aunque en este caso la prevalencia de esta patología era del 55 %, y superior en fumadores y exfumadores, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas. Los resultados de Peng (422), también en China, se acercaron más a nuestro estudio, ya que un 60 % de los fumadores presentaban dislipemia.

En nuestro estudio, comparando el primer y último año, podemos ver como en el 2009 en los trabajadores diagnosticados de dislipemia el 35 % eran fumadores y un 43 % exfumadores, en contraste, en el año 2014 estas prevalencias cambiaron a 33 % y 45 %, respectivamente. La causa de la mayor dislipemia encontrada en exfumadores podría explicarse por los cambios ya explicados que ocurren tras el cese del hábito tabáquico (aumento del peso, del IMC y del perímetro abdominal).

1.7. EVENTO CARDIOVASCULAR

El número de antecedentes de evento cardiovascular presentados por los sujetos de nuestro estudio ha sido entre 6 y 7 a lo largo de los años de estudio, encontrando un total de 5 tipos de patologías diferentes. No hubo diferencias significativas en ninguno de los años, ni entre ninguna de las categorías de fumador y no fumador, posiblemente debido al reducido número de sujetos con evento cardiovascular. De los 5 tipos de eventos el más repetido fue el IAM, seguido del aneurisma por aterosclerosis, patologías donde el tabaco juega un importante papel en su etiopatogenia (423,424).

1.8. MARCADORES BIOLÓGICOS

1.8.1. Perfil básico

Cuando comparamos la **bilirrubina total** de cada cohorte anual no observamos diferencias y esta se mantuvo constante. Sin embargo, al estratificar por el hábito tabáquico encontramos que el grupo de fumadores presentaban menores cifras de bilirrubina total en sangre, seguidos del grupo de exfumadores. Estos hallazgos fueron significativos y coinciden con otros estudios (425-429). También se ha mostrado como el abandono del tabaquismo supone un aumento significativo de bilirrubina total (430). Los niveles bajos de bilirrubina se vienen relacionando desde hace años con el riesgo de ECV (431,432), la causa podría ser que la bilirrubina es un pigmento biliar procedente del catabolismo de la hemoglobina. Esta bilirrubina actúa como antioxidante endógeno (433,434). De forma "in vitro" se ha estudiado que la bilirrubina inhibe la oxidación de las LDL. La oxidación de estas lipoproteínas interviene en la formación de placas de ateroma (435,436).

Más recientemente existen publicaciones que lo relacionan además con una mayor morbimortalidad pulmonar (437,438). Hay trabajos donde relacionan el aumento de la bilirrubina con un menor descenso del FEV₁, así como un menor riesgo de EPOC (429,439).

Hay que tener en cuenta, que no existe una teoría exacta de por qué la bilirrubina sérica disminuye con la exposición al tabaco. Los radicales libres del humo del cigarrillo pueden destruir la bilirrubina, ya que estos radicales son considerados reactivos al oxígeno, por ello los niveles bajos de bilirrubina en sangre se pueden explicar por un consumo

excesivo de radicales libres producidos por el humo del tabaco principalmente (425,427). Otro mecanismo que se ha sugerido, es la inducción de la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferas 1A1 (UGT-1A1) por la nicotina. Esta UGT-1A1 es la isoforma de la Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa que cataliza la conjugación de la bilirrubina, la principal vía metabólica para su desecho, finalmente estimulando la eliminación del organismo de esta bilirrubina (430).

Los niveles de **calcio** de la muestra general disminuyeron de forma estadísticamente significativa durante los años de estudio. Cuando se estratificó por el hábito tabáquico no encontramos una relación estadísticamente significativa entre hábito tabáquico y los niveles de calcio, pero sí se correlacionó de forma significativa y negativa con la cantidad de cigarrillos consumidos en el año 2011. El estudio de Shiyovich (440), demostró en pacientes ingresados por IAM, que niveles tanto elevados como disminuidos de calcio predecían una mayor mortalidad. Un estudio de 2014 (441), no relacionó el calcio con el hábito tabáquico, resultado similar al que hemos obtenido en nuestro estudio. Aunque es conocido que el aumento de los niveles séricos de calcio se ha relacionado con el RCV (442-446), esta asociación se favorece con el tabaquismo (447).

En nuestra muestra los trabajadores fumadores presentaban concentraciones de **glucosa e insulina** inferiores. Estos resultados son significativos para la mayoría de los años estudiados. En cuanto a la **HbA1c**, hemos encontrado diferencias significativas en dos de los años estudiados, siendo los sujetos fumadores y exfumadores los que presentan una elevación de este parámetro. Hay una correlación negativa entre el consumo de cigarrillos/día y la glucosa ($p < 0,05$), de modo que un aumento en el número de cigarrillos disminuye los niveles de glucosa, esta asociación es más elevada cuando comparamos a fumadores con exfumadores ($r = -0,23$), que cuando comparamos a fumadores con no fumadores ($r = -0,16$).

Morimoto (448), también encontró una menor glucosa basal y postprandial en fumadores, aunque sólo fue significativa la postprandial. El estudio de Popa (418), que relacionó el perfil cardiometabólico según el hábito tabáquico en población rumana, encontró que los fumadores presentaban medias de glucemias inferiores, seguidos de los no fumadores y exfumadores, al igual que en nuestro estudio, y fue el grupo de fumadores los que poseían porcentajes de HbA1c inferiores de forma estadísticamente

significativa, además de una menor secreción de insulina con respecto a exfumadores. Resultados similares a nuestro estudio en cuanto a la glucemia, también han sido publicados recientemente (449). En contraste, otros autores (450), han observado una mayor concentración de glucosa en fumadores. No está claro porque los fumadores pueden presentar menores niveles de glucemia, la relación del tabaquismo con la hipoglucemia puede deberse a un efecto del tabaquismo sobre el aclaramiento de insulina, que conduce a la hiperinsulinemia, aumenta el riesgo de hipoglucemia postprandial y empeora el control metabólico, aunque se atribuye a pacientes diabéticos (451).

Por otro lado, la secreción de insulina puede verse deteriorada por la acción de la nicotina sobre las células beta pancreáticas, ya que estas células presentan receptores de acetilcolina de tipo nicotínico y por tanto la exposición aguda o crónica a la nicotina favorece la disminución secreción de insulina por parte de las células beta siendo un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes (448,452-454). En nuestro estudio, también la insulina se ha correlacionado de forma negativa con la cantidad de cigarrillos consumidos, pero esta relación, sólo ha tenido significación estadística cuando se ha comparado a fumadores con exfumadores, que son los que mayores niveles de glucosa presentan.

En el estudio de Grøndahl (455), que analizó el comportamiento de la glucosa basal y postprandial en fumadores y no fumadores, concluyó que los fumadores presentaban mayores niveles de glucosa basal en sangre, pero que, tras la ingesta de comida y consumo de cigarrillos antes y después de la ingesta, los no fumadores presentaban mayores niveles de glucosa, esto se debía, según manifiesta el autor, a un enlentecimiento en el vaciamiento gástrico provocado por el tabaco, en este estudio no hubo diferencias en los niveles basales de HbA1c. Conclusiones similares obtuvo el metaanálisis de Soulimane (456), la glucemia postprandial de fumadores era inferior a la de los no fumadores, sin embargo, este autor si relacionó niveles superiores de HbA1c en fumadores y exfumadores con respecto a los no fumadores, además de una glucemia basal superior en exfumadores con respecto al grupo de no fumadores. Similar a los hallazgos de nuestro estudio.

En otros estudios, por el contrario, como el realizado en Túnez (457), se encontró que tanto la insulina como la glucosa estaban elevadas en los fumadores, o en el de Kim (389), que en su cohorte reportó niveles menores de glucosa en no fumadores seguidos de los fumadores y eran los exfumadores los que presentaban mayores concentraciones de este parámetro de modo significativo.

Hay investigadores que si han obtenido resultados significativos relacionando la HbA1c con el tabaquismo (357,382,422,449,458-460) y otros no han hallado diferencias significativas entre los grupos (384,448).

La **PCR**, está elevada en los fumadores, de forma estadísticamente significativa, en casi todos los años en las que ha sido analizada. Además, a medida que aumenta el consumo de tabaco, aumenta el valor de la PCR, esta correlación es estadísticamente significativa cuando comparamos a fumadores con no fumadores ($r=0,22$) y exfumadores ($r=0,2$). Esta relación de PCR aumentada en fumadores, ha sido también descrita, recientemente, por estudios de cohortes como el MESA (358), el ESLA (377) o el GENOA (461), además de otros publicados (352,371,462-467). Los fumadores tienen el doble de probabilidad de presentar una PCR superior a 2 mg/L, en comparación con los no fumadores (345). Yano (393), estimó que, los fumadores tenían una PCR 0,7 mg/L superior a los no fumadores. Para Tibuakuu (461), en su estudio multiétnico, los exfumadores disminuyen en un 4 % los niveles de PCR 5 años después del cese del consumo de tabaco, por otro lado, el estudio brasileño de Peres (468), refiere que los niveles de PCR en exfumadores regresaron a valores similares a los no fumadores un año después del abandono del hábito tabáquico. Este marcador inflamatorio predictivo del RCV, se eleva en fumadores debido a la inflamación que induce el tabaco (358,469).

Pero existen algunas publicaciones donde la PCR no difiere según el consumo de tabaco (389,470).

Respecto al perfil tiroideo, en nuestro estudio, se analizaron **T4 libre y TSH**. La TSH ha sido inferior de forma significativa en los fumadores en 2010, 2011 y en la subcohorte con prueba de imagen. En el estudio de Brown (471), los fumadores presentaban una TSH un 13 % más baja que los no fumadores y en la T4 libre no se encontraron diferencias significativas. Kang (472), que comparó a fumadores activos, con pasivos y no fumadores, también reportó menores niveles de TSH en hombres fumadores,

diferenciándose de forma significativa con los no fumadores y fumadores pasivos, aunque estos últimos, disminuyeran también los niveles de TSH, no fueron significativos. Además, en este mismo estudio se analizó la T4 libre, que estaba significativamente más elevada en la población total de fumadores, pero estas diferencias, no fueron significativas al estratificar por sexo, como ocurre con nuestra población de hombres fumadores. Otro estudio (473), también en fumadores activos, pasivos y no fumadores llegó a conclusiones similares sobre la TSH, aunque no sobre la T4, que, en este caso, estaba disminuida en fumadores activos y pasivos de forma estadísticamente significativa. Otros investigadores (474-477), también han obtenido resultados similares en cuanto a la TSH y el tabaquismo, de estos autores, Cho (474), publicó un aumento de la T4 en fumadores no significativo. Este efecto de la TSH, puede ser reversible con el abandono del tabaco. Asvold (478), en un estudio en Noruega, encontró que las mujeres después de 5-10 años sin fumar, alcanzaban niveles de TSH similar a las no fumadoras, aunque esta reversibilidad en hombres podía llegar a los 18 años después del abandono. Una de las explicaciones que los investigadores dan a este hallazgo, es que esta caída de la TSH es secundaria a un aumento de T3 libre y T4 libre, debido a que el consumo de tabaco puede aumentar la síntesis de hormonas tiroideas a través de vías independientes de la TSH. Este efecto podría estar mediado por la activación del sistema nervioso simpático, que inerva la glándula tiroides y ésto estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (479). Nuestros sujetos fumadores presentaban cifras superiores de T4 libre, aunque la diferencia con los otros dos grupos no era estadísticamente significativa. En las últimas revisiones publicadas (477,479), sobre tabaquismo y hormona tiroidea, no se establece una relación clara entre el tabaquismo y el hipotirodismo, pero si con el riesgo de hipertirodismo de Graves. Por otro lado, los pacientes con TSH disminuido tienen mayor riesgo de alteración de la presión arterial, aumento de la FC y de desarrollo de fibrilación auricular (480).

La **creatinina sérica** es un biomarcador usado en el diagnóstico de daño renal, además de ser un marcador utilizado para estimar el RCV, sobre todo en pacientes renales (481-483).

En nuestro estudio ha variado significativamente cada año. Cuando la creatinina ha sido analizada según el hábito tabáquico, los fumadores actuales presentan niveles

plasmáticos de creatinina significativamente inferiores a los no fumadores y exfumadores. También el aumento del número de cigarrillos se correlaciona con una disminución de los niveles séricos de creatinina ($r=-0,28$).

Estos niveles disminuidos de creatinina en fumadores, también han sido publicados en otros estudios. Ohkuma (484), obtuvo niveles, significativamente, inferiores de creatinina sérica en fumadores diabéticos. En el estudio en ratas de Mayyas (485), las ratas expuestas al tabaco, tanto diabéticas como no diabéticas, tenían niveles de creatinina menores que las no expuestas, aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estudios realizados en población sana, reportaron niveles de creatinina sanguínea inferiores de modo estadísticamente significativos en fumadores (389,441,486-490). Estas investigaciones, por otro lado, demostraron una tasa de filtrado glomerular mayor en fumadores, esta hiperfiltración glomerular asociada al tabaco podría ser la causa de la disminución de los niveles séricos de creatinina.

Aunque no está claro como el tabaco puede provocar un aumento de la filtración glomerular, una teoría puede ser la de la resistencia a la insulina que se produce por fumar (491), y que provoca a su vez una hiperfiltración glomerular (492). Además, hay que tener en cuenta otra situación en la cual puede existir un descenso sérico de creatinina en fumadores, que es la disminución de la síntesis de proteínas musculares en consumidores de tabaco (493). Por otro lado, estudios previos (494), relacionaron el tabaco con niveles elevados de creatinina sérica en poblaciones mayores de 65 años. Hay que tener en cuenta que la función renal disminuye con la edad y que el tabaco acaba generando una disfunción renal con su consumo prolongado (484).

La **ferritina sérica**, es una proteína que refleja el nivel de las reservas de hierro en los tejidos, además de ser un marcador inflamatorio, asociado a síndrome metabólico, hematopoyesis, patología hepática y pulmonar (495,496). Los estudios recientes concluyen que esta proteína está elevada en fumadores de forma significativa, y que esto es debido al estrés oxidativo producido por fumar, que altera la homeostasis del hierro y favorece la acumulación de metales en los tejidos (462,497-500). Nuestra investigación, no ha relacionado la ferritina con el estado de fumador de forma significativa, al igual que ha ocurrido en otros estudios (496,501). Tavilani (502), no

relacionó la ferritina con la EPOC ni con el estado de fumador, sin embargo, otros estudios más recientes como el de Ghio (497) y Lee (498), demostraron como niveles altos de ferritina se relacionan con obstrucción de las vías respiratorias, debido posiblemente a la acumulación pulmonar de hierro. Por otro lado, un estudio realizado en China (503), no relacionó este marcador con el riesgo coronario.

En los niveles de **hierro**, hemos encontrado diferencias significativas en dos años del estudio, siendo los fumadores los que presentaban niveles superiores de este mineral en sangre (93 μ /dL en fumadores y 90 μ /dL en no fumadores de media). Este aumento de los niveles de hierro puede guardar relación con lo comentado anteriormente sobre la acumulación de metales y alteración de la hemostasia del hierro. El humo del tabaco contiene hierro, esto supone que un fumador de 20 cigarrillos diarios puede introducir en sus pulmones entre 5-14 μ g de hierro al día. El hierro tiene alta afinidad por el oxígeno, lo que permite una mayor tasa de acumulación pulmonar, favoreciendo la obstrucción pulmonar (504).

La **urea** ha sido descrita como marcador pronóstico de la insuficiencia cardíaca, tanto aguda como crónica (505). En nuestro trabajo este parámetro está disminuido de forma significativa en los sujetos fumadores todos los años de estudio (35 mg/dL en fumadores y 39 mg/dL en no fumadores de media), además de correlacionarse de forma negativa con el consumo de cigarrillos, un aumento en el número de cigarrillos disminuye los niveles de urea con respecto a los no fumadores ($r=-0,3$; $p<0,05$). Otros autores no han encontrado esta asociación (506). Esta reducción de niveles de urea, puede estar relacionada con el daño renal, comentado anteriormente, causado por el tabaco que aumenta su filtración glomerular.

Los niveles de **ácido úrico** de los trabajadores fumadores son significativamente más bajos, en todos los años analizados. Son numerosos los estudios previos que han investigado esta asociación y no llegan a un acuerdo. Nuestros resultados apoyan, aquellas investigaciones, en que los niveles de ácido úrico están disminuidos en los fumadores (441,490,507-526). Además, un estudio (507), mostró que el ácido úrico sérico disminuyó notablemente en los fumadores activos después de la exposición al humo durante cinco minutos.

Esta relación puede ser debida, al estrés oxidativo y los radicales libres del tabaco, que producen un efecto citotóxico, causando daño renal, que finalmente aumentará la excreción de ácido úrico. También el cianuro presente en el tabaco, puede inhibir la xantina oxidasa responsable de la formación de urato en el metabolismo de las purinas (527).

Aunque, por otro lado, existen algunos estudios que han encontrado que el tabaco aumenta los niveles de ácido úrico en hombres (528-548). En un estudio (541), realizado en la cohorte de ARIC, los fumadores presentaban mayor incidencia de hiperuricemia. Una explicación de esta elevación puede ser debida a la inflamación pulmonar y vascular inducida por el tabaco. Se ha demostrado una relación positiva entre ácido úrico y PCR y la citocina proinflamatoria IL-6, ambos marcadores están aumentados en personas fumadoras (549). Los niveles elevados de ácido úrico se relacionan con la aparición de evento CV, tanto en población sana como en personas de riesgo (524,550,551).

Otros investigadores (552-556) sin embargo, no encontraron diferencias en cuanto a los niveles de ácido úrico en hombres fumadores.

Este efecto sobre el ácido úrico también repercute sobre la enfermedad de la gota, con lo cual el tabaco puede tener un efecto sobre la disminución de los niveles de gota (510). En la cohorte de Framingham (512), encontraron que el tabaco se asoció con una menor tasa de incidencia de gota (27 % menos en fumadores respecto no fumadores), independientemente de la prevalencia de otros factores de riesgo tradicionales. A parte de la disminución de la producción de ácido úrico, el tabaco inhibe la respuesta inmune innata, y esta supresión podría atenuar la respuesta inflamatoria dirigida por los neutrófilos contra los cristales de urato en la gota (557).

1.8.2. Perfil lipídico

Los exfumadores presentan un **colesterol total** mayor que los fumadores y no fumadores, estos últimos, son los que tienen niveles más bajos, estas diferencias han resultado ser siempre significativas, excepto en el año 2013. Las medianas de colesterol total de la población general, ha superado todos los años los 205 mg/dL y cuando se ha estratificado por consumo de tabaco las diferentes categorías presentaban medianas superiores a los 200 mg/dL.

Los niveles de **LDL**, son superiores en la población exfumadora, aunque esta diferencia sólo es significativa en los dos primeros años de estudio.

Se ha encontrado que tanto colesterol total como el LDL se han correlacionado de forma negativa con el consumo del tabaco cuando analizábamos a fumadores respecto a exfumadores, aunque sólo han resultado estadísticamente significativos los años 2009 y 2010.

Además, el tabaquismo se ha relacionado con niveles inferiores de colesterol **HDL**. La correlación de número de cigarrillos/día y cifra de HDL no es significativa dentro del grupo de fumadores. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas analizando a la población expuesta al tabaco y a la no expuesta, ya que a mayor número de cigarrillos consumidos disminuyen las cifras de HDL de los trabajadores fumadores ($r=-0,18$).

Son los no fumadores los que han presentado niveles inferiores de **triglicéridos**. Además se han correlacionado de forma positiva, aunque no estadísticamente significativa, con el aumento del número de cigarrillos consumidos, dentro del grupo de fumadores. Estos resultados sí que son estadísticamente significativos cuando comparamos a los fumadores con no fumadores ($r=0,21$). Otros estudios también han asociado a los fumadores (304,421,558) y a la mayor cantidad de cigarrillos fumados (381,382) los mayores niveles de triglicéridos.

Nuestros resultados, en cuanto a parámetros lipídicos, son similares a los reportados por otros estudios (304,308,344,357,370-373,382,384,421,441,511,516,559-567), donde se han encontrado en los fumadores aumento de los niveles de colesterol y de triglicéridos, y disminuido el colesterol HDL, no existiendo diferencias en el colesterol LDL.

En el estudio de Johnson (568), se describieron niveles mayores de colesterol total y HDL en exfumadores, aunque en el colesterol total no encontraron diferencias significativas. Por otro lado, los niveles de LDL y triglicéridos fueron similares para ambos grupos. Resultados similares reportó Song (569), comparando a no fumadores con fumadores, siendo los no fumadores los que poseían un mejor perfil lipídico, aunque sólo existieron diferencias significativas en cuanto al HDL. Un metaanálisis (458), determinó que los

fumadores diabéticos tenían niveles inferiores de HDL y superiores de LDL que los no fumadores diabéticos. Beauchamp (570), también relacionó fumar con mayores niveles de LDL, en comparación con los no fumadores. Se ha relacionado un aumento en la concentración de cotinina, con la disminución del colesterol HDL (371). Otros autores (375,382,571-573), no han observado ninguna diferencia en cuanto a HDL, LDL, ni triglicéridos en relación con el hábito tabáquico.

No sólo es importante relacionar la categoría de fumador con el perfil lipídico, si no también poder cuantificar si el número de cigarrillos consumidos influye en dichos niveles, ya que según estudios previos (574), el número de cigarrillos consumidos al día tiene un mayor impacto sobre el estado lipídico y sobre las ECV, que el tiempo de fumador. Nosotros hemos podido ver como en los fumadores no existía una diferencia tan clara, sin embargo, cuando comparamos fumadores con no fumadores o exfumadores, sí podíamos determinar el peso que tiene el número de cigarrillos sobre los lípidos (HDL y triglicéridos).

Los resultados de Takata (575), Gepner (92) y Escolà-Gil (576), también coincidieron con otros estudios y con el nuestro, relacionando que el cese del hábito tabáquico influyó de forma positiva en los niveles de colesterol HDL, según estos autores, fumar libera catecolaminas, esta liberación de catecolaminas activará a las lipasas, causando un aumento de los ácidos grasos libres circulantes, esto aumenta las concentraciones de VLDL y LDL y reduce las concentraciones de HDL. Por otro lado, el cese del tabaquismo disminuye el receptor de lipoproteína oxidada de baja densidad similar a lectina-1, que es un receptor celular de las LDL oxidadas aterogénicas. Este marcador se relaciona con la dislipemia y el RCV, por lo tanto, dejar de fumar puede inducir una disminución en este marcador de RCV, independientemente del aumento de peso. Está descrito que esta ganancia de peso, debido al cese tabáquico, afecta a las lipoproteínas y triglicéridos (382,577-579). Esto puede explicar porque los exfumadores no poseen valores de mediana en su perfil lipídico similar a los no fumadores, si no que presentan niveles mayores de triglicéridos y de colesterol. El tabaco puede afectar a la absorción hepática de colesterol HDL, por lo que el colesterol transportado por el HDL no puede catabolizarse en el hígado, y el efecto anti-aterogénico del HDL disminuye (580). Se ha demostrado que el HDL es susceptible a la oxidación y esto hace que altere sus propiedades

ateroprotectoras, además el estrés oxidativo del humo del tabaco, favorece la oxidación de estas partículas lipídicas, facilitando así la aterosclerosis en fumadores (580).

Las **APO-A1**, son necesarias para la síntesis de HDL, por tanto, la alteración de esta APO-A1 va a repercutir también en la biosíntesis de las partículas de HDL (581). En nuestra investigación, encontramos diferencias significativas en cuanto a la APO-A1 y la categoría de fumador, exceptuando en el 2009, los exfumadores presentan mayores medianas de APO-A1 (144 mg/dL) y los que presentan las menores medianas son los fumadores (139 mg/dL). La explicación de este hallazgo puede ser que, al eliminarse la inflamación inducida por el tabaco, junto con el aumento de la adiponectina hepática al cese de fumar, contribuye al aumento de los niveles de APO-A1 (582).

Las cifras de la otra apolipoproteína estudiada, la **APO-B100**, eran significativamente mayores (salvo en el año 2009 y en la cohorte con prueba de imagen), en fumadores (107 mg/dL) y exfumadores (107 mg/dL), con respecto a los no fumadores (97 mg/dL). Esta APO-B100 que forma parte de las LDL interviene en la formación de la placa de ateroma (583).

Se ha relacionado en otras investigaciones, el hábito tabáquico con niveles elevados de APO-B100 y disminuidos de APO-A1 (367,567,582,584-586) como en nuestro estudio. En contraste, hay autores que no han relacionado el tabaco con ninguna de estas apolipoproteínas (560,575).

El número de cigarrillos, se ha correlacionado generalmente durante todos los años, de forma negativa con la APO-A1 ($r = -0,24$ fumadores respecto a exfumadores) y positiva con la APO-B100 ($r = 0,21$ en fumadores con respecto a no fumadores), pero no ha resultado ser estadísticamente significativo todos los años de estudio. El estudio de Lubin (409), realizado en una cohorte extraída del ARIC, también obtuvo una correlación similar a la nuestra en cuanto a estas apolipoproteínas, y también relacionó el número de cigarrillos diarios con un descenso del HDL y aumento del LDL, aunque de estas asociaciones sólo fueron significativas las del HDL y las APO-A1.

Kim (587) demostró que la APO-A1 está disminuida en los pulmones de pacientes con EPOC y enfisema, así como en los pulmones de ratones expuestos al humo del tabaco. Sus hallazgos parecen indicar que esta apolipoproteína, protege contra el

agrandamiento de los espacios aéreos y la disminución de la función pulmonar inducida por el tabaco. Según este estudio, el aumento de la APO-A1 inhibe el incremento del estrés oxidativo inducido por el tabaco, esto permite, a través de la supresión de la regulación positiva de las citoquinas proinflamatorias y la inflamación neutrofílica, la prevención de la muerte celular en los pulmones. Es el primer estudio que relaciona el efecto terapéutico de las APO-A1 en el enfisema crónico causado por el humo del tabaco, aunque algún estudio previo determinó el efecto protector que tenía el HDL sobre la aparición de enfisema (588).

Ya hemos visto como las lipoproteínas intervienen en el desarrollo de la placa aterosclerótica y su importancia como marcador de RCV, por ello, uno de los aspectos por el cual el tabaquismo afecta negativamente al sistema CV es su relación con la dislipemia (575,589,590).

No hemos encontrado diferencias en los niveles de lipoproteína (a), ni al comparar cada cohorte anual, ni por el hábito tabáquico.

1.8.3. Perfil hepático

Los marcadores hepáticos analizados en nuestro estudio **GGT, AST y ALT**, normalmente reflejan la gravedad de enfermedades crónicas del hígado o situaciones de abuso de alcohol, pero también han sido asociados con el RCV (591-593). Los niveles medios de GGT son superiores en exfumadores (35 UI/L) y fumadores (32 UI/L) con respecto a los no fumadores (30 UI/L). En nuestro estudio la GGT aumenta con el consumo de tabaco, siendo la diferencia estadísticamente significativa dentro del grupo de fumadores y comparando a fumadores respecto a no fumadores. Por otra parte, se ha encontrado que los valores de AST y ALT van a disminuir cuando aumenta el consumo de tabaco ($r=-0,15$ y $-0,17$ respectivamente en fumadores con respecto a exfumadores; $p<0,05$), entre fumadores y no fumadores no encontramos diferencias significativas ya que presentan valores más similares de AST y ALT.

En algunas publicaciones analizan el efecto sinérgico de alcohol y tabaco en la elevación de la GGT, y también informan de una relación positiva entre número de cigarrillos y aumento de este marcador (594-605). Breitling (597), reportó en su estudio, niveles más

elevados de GGT en exfumadores cuando se comparaban con aquellos que fumaban menos de 20 cigarrillos o no fumadores, en personas que no consumían alcohol.

Wannamethee (601), como en nuestro estudio, demostró que el tabaquismo se asoció inversamente a la AST, y existen investigaciones mucho más antiguas donde la AST está disminuida en fumadores y elevada en exfumadores, aunque la naturaleza de esta relación no está clara (606). Estudios como el de Chavez-Tapia (607), encontraron que niveles de AST y de ALT eran inferiores en fumadores, pero no fueron resultados significativos. En un estudio realizado a trabajadores de una industria siderúrgica (490), se obtuvieron niveles inferiores de AST y superiores de ALT en fumadores, de modo significativo. Para otros investigadores (572,602,605,608,609), el tabaco elevaba los niveles séricos de ALT y AST.

La GGT es un indicador de estrés oxidativo (610). La literatura refiere que el tabaco provoca inflamación (609) y estrés oxidativo (611) y estos dos mecanismos pueden provocar un aumento de la GGT. En algunos estudios, esta elevación sólo se observa cuando existe un consumo sinérgico de tabaco y alcohol, lo cual unido a la relación negativa o nula observada entre el tabaco las enzimas AST y ALT, se sugiere que el tabaco no modifica directamente estas enzimas (601). Por otro lado, recientes investigaciones, apuntan que niveles elevados de GGT sanguíneo se han asociado de modo significativo con el deterioro de la función pulmonar y con mayor prevalencia de EPOC, no existe una explicación clara de esta relación, la teoría más aceptada tiene que ver con la GGT como biomarcador de estrés oxidativo, y la relación de éste con la función pulmonar y la EPOC (612-615).

1.8.4. Serie roja

En el número de **hematíes** no encontramos diferencias estadísticamente significativas según el hábito tabáquico, pero sí encontramos modificados el resto de parámetros de la serie roja.

Así, la concentración de **hemoglobina**, es superior en fumadores y su aumento depende del consumo de cigarrillos. Los fumadores pueden tener un nivel de hemoglobina 0,5 g/dL superior a los no fumadores. Estos niveles superiores de hemoglobina en los fumadores tienen además una relación dosis-dependiente y ha sido también publicado

por otros investigadores previamente (616). Dicho aumento se debe a que el monóxido de carbono del tabaco se une a la hemoglobina, para formar carboxihemoglobina que no tiene capacidad de transporte de oxígeno, con lo cual disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos, lo que va a estimular, a través de un mecanismo compensatorio, la síntesis de hemoglobina (616,617).

También encontramos en nuestro estudio que, el hábito tabáquico se relaciona con un aumento de los niveles de: **Hematocrito** que puede estar aumentado un 1,5 %, de **VCM** que puede aumentar hasta 3 fL, y de **HCM** que aumenta hasta 1 pg, cuando comparamos a fumadores con no fumadores, durante alguno de los años de estudio, y además su correlación con el número de cigarrillos es positiva. Relación semejante a la publicada por Whitehead (618), que encontró que a partir de 10 cigarrillos diarios la concentración de hemoglobina y el hematocrito aumentaban significativamente.

Los resultados de nuestro estudio, son muy similares a los de otras investigaciones sobre población sana, como la de Eisenga (66), que asoció de forma positiva el consumo de tabaco con la hemoglobina el hematocrito y el VCM. Malenica (617), encontró que los fumadores presentaban cifras más elevadas de hemoglobina, VCM, y HCM con respecto a los no fumadores y no encontró diferencias en el número de hematíes. A diferencia de nosotros, este estudio no informó de diferencias de los niveles de hematocrito en las categorías de fumador analizadas. Lakshmi (619), observó que los fumadores sí presentaban un hematocrito aumentado, además de mayor concentración de hemoglobina con respecto a los no fumadores, aunque tampoco encontró diferencias entre el número de hematíes en fumadores y no fumadores.

Nuestros hallazgos también son similares a los del estudio de Nadia (620), en el cual los niveles de hemoglobina, hematocrito y HCM fueron superiores en fumadores, también lo fue en este caso el recuento de hematíes y en el VCM no hubo diferencias estadísticamente significativas. Shah (621), encontró que los fumadores tenían de media 2 g/dL más de hemoglobina que los no fumadores. Khan (622), también describió resultados significativos similares a nuestro estudio, exceptuando los niveles de VCM que no fueron significativos, y el recuento de hematíes que fue significativamente superior en fumadores, con respecto a no fumadores. Los fumadores de los trabajos de Mansoor (623) e Inal (624), presentaban un VCM y una HCM superior a los no

fumadores, pero no obtuvieron diferencias en los otros parámetros estudiados. Ergun en su estudio (625) obtuvo en los fumadores niveles de hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM superior a los no fumadores.

El estudio en ratones de Martins (609), también estableció una relación positiva entre número cigarrillos y tiempo de exposición al tabaco con los niveles de hemoglobina, hematíes y hematocrito.

Hay que tener en cuenta la implicación cardiovascular de estos parámetros, ya que niveles elevados de hemoglobina, hematíes, hematocrito, VCM y HCM han sido descritos como marcadores de RCV (617,626,627).

Boehm (628), no encontró diferencias significativas entre los niveles de hematocrito y hemoglobina, entre no fumadores y fumadores, aunque eran éstos últimos los que tenían cifras más elevadas.

La razón por la cual los niveles de eritrocitos y el hematocrito se incrementan en fumadores, puede ser debida a la hipoxia tisular producida por la carboxihemoglobina, lo que estimula una mayor secreción de eritropoyetina, con lo cual va a aumentar la eritropoyesis. También, el monóxido de carbono del tabaco aumenta la permeabilidad capilar disminuyendo el volumen plasmático, por lo que la concentración de hematíes en el volumen sanguíneo es mayor, aumentando así el hematocrito (617). Vemos como la literatura revisada en general, apoya nuestros resultados de un aumento en los valores de la serie roja con el tabaquismo.

El **ADE** se ha encontrado que en nuestro estudio mantiene una relación inversa con el consumo de cigarrillos y éste puede ser en los fumadores hasta 0,5 % inferior al de los no fumadores.

A diferencia de nosotros, Kurtoğlu (629), Pilling (630), Ozgul (631) y otros (632,633), encontraron un aumento significativo del ADE en fumadores, que además lo correlacionaron de forma positiva con el consumo de cigarrillos. Este hallazgo se puede explicar por el estrés oxidativo y la inflamación causada por el tabaquismo, y es un factor de RCV y para la apnea obstructiva del sueño (634,635). Pero también existen publicaciones donde no se han encontrado aumento significativo del ADE, al igual que nuestro estudio (636-638).

1.8.5. Serie plaquetaria y blanca

En cuanto a las concentraciones de plaquetas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, con respecto al hábito tabáquico. Estos resultados son similares a lo observado por otros autores (619,620,623,624,639).

En el recuento de glóbulos blancos, los fumadores son los sujetos que presentan un peor perfil. Los niveles sanguíneos de **leucocitos** son superiores en los fumadores y se relacionan de forma significativa con el número de cigarrillos, siendo esta correlación mayor cuando se compara a fumadores con no fumadores ($r=0,5$), que cuando se analizan únicamente a fumadores ($r=0,44$). Los trabajadores fumadores presentan hasta $1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ más leucocitos que los no fumadores. Además, el año en el que la muestra general alcanzó el nivel más elevado de leucocitos fue en 2011 coincidiendo con el año de mayor prevalencia de fumadores.

Lo mismo sucede con el porcentaje de **neutrófilos**, **basófilos** y **células inmaduras**, que además de estar elevado en fumadores respecto a los no fumadores (3,5 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente), un aumento en el número de cigarrillos aumenta los niveles de estos 3 parámetros. Por el contrario, los niveles de **linfocitos** han sido inferiores en fumadores (35 %), y se correlacionan de forma negativa con los cigarrillos/día.

En los niveles de **eosinófilos**, **monocitos** y **linfocitos atípicos**, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas según la historia de tabaquismo.

El trabajo realizado por Malenica (617), también reportó niveles de leucocitos estadísticamente superiores en fumadores con respecto a los no fumadores, aunque a diferencia de nosotros, él no obtuvo diferencias significativas en los valores de linfocitos. Otros investigadores (619,620), que obtuvieron concentraciones de leucocitos superiores en fumadores respecto a no fumadores, además informaron de niveles de linfocitos y neutrófilos superiores en fumadores. Y Kasteleinaet (640), estableció en los fumadores valores más altos de basófilos, linfocitos y monocitos estadísticamente significativos.

Otros autores (623,639), informaron que los fumadores presentaban recuentos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos significativamente más elevados que los no fumadores. Resultados similares fueron reportados en otra

investigación (641), pero comparando a fumadores con exfumadores. Además, demostraron que, tras el cese del tabaquismo, los niveles de leucocitos disminuían significativamente.

Inal (624), no reportó diferencias entre los parámetros leucocitarios y la categoría de fumador, pero sí estableció que los fumadores de más de 5 años presentaban niveles de leucocitos significativamente superiores a los fumadores de menos de 5 años. Choi (642), informó de un efecto dosis-respuesta entre consumo de tabaco y los leucocitos.

Según Kastelein (643), tras el consumo de al menos dos cigarrillos en un espacio corto de tiempo, se puede producir una supresión aguda de los linfocitos, eosinófilos y basófilos, según el autor, esto es debido a que el tabaco afecta a la resistencia del huésped y puede modular una respuesta inmunitaria, esta reducción aguda se podría mantener hasta 4 horas después del consumo. En nuestro estudio, es posible que, a pesar de estar en ayunas antes de la analítica, consumieran algún cigarrillo, y esto alterara los valores de linfocitos.

Aunque en la serie leucocitaria podemos encontrar variedad de resultados, en el aumento de los niveles de leucocitos hay un claro efecto del tabaco. Esta elevación puede ser debida a la liberación de catecolaminas, epinefrina y cortisol inducida por la nicotina. También puede contribuir a dicho ascenso, la inflamación producida por el efecto irritante del humo del tabaco sobre el árbol respiratorio (617).

Esta asociación es importante, ya que los leucocitos secretan mediadores que van a contribuir al proceso aterosclerótico (644), por ello, un recuento leucocitario elevado se ha asociado con la aparición de calcificaciones coronarias (645), de enfermedad cardiovascular (646,647) y con la mortalidad cardiovascular (648).

1.9. MARCADORES FUNCIONALES

Observamos como la función pulmonar, en general, experimenta cambios significativos durante los años de estudio, esto puede ser debido a varias causas. Una puede ser la disminución fisiológica que experimentan los parámetros de la función pulmonar con la edad (649-652). Uno de los estudios en la cohorte ARIC (265), estableció que los valores de FEV₁ y FVC disminuían al avanzar la edad y que esta disminución varía en función de la raza y del sexo, para hombres de raza blanca a partir de los 45 años existía una

disminución de -51,9 ml/año en FEV₁ y -66,8 ml/año en FVC, en fumadores esta disminución es de -67 ml/año y -80 ml/año, respectivamente.

Los cambios observados en la población fumadora y su cese del hábito, pueden también explicar las diferencias en los patrones de la espirometría durante cada año.

En la muestra general, en los años 2010 y 2011 vemos como los parámetros espirométricos FVC, FEV₁ y PEF presentan peores resultados, esto además coincide con los años donde mayor prevalencia de fumadores existía. En general la función pulmonar experimenta una disminución progresiva, que puede atribuirse a la edad, aunque en el cuarto y quinto año tienen su pico máximo, pero después descienden hasta el último año.

En los diferentes análisis realizados asociando espirometría con el hábito tabáquico, se muestra claramente como el tabaco es un factor relacionado con la disminución de la función pulmonar. En cada estudio anual, observamos valores más cercanos a lo patológico en la población fumadora, y no muy alejados de ellos los exfumadores. El patrón encontrado en fumadores y en exfumadores es similar al patrón restrictivo, con FVC disminuido (255), además, podemos apreciar que los trabajadores que presentan una FVC patológica son un 33% fumadores y un 41 % exfumadores, aunque proporcionalmente dentro de la categoría de fumador, son los fumadores los que tienen mayor proporción de FVC patológico con respecto a los otros dos grupos. No hemos encontrado medianas que se acerquen a valores obstructivos.

Con el PEF sucede algo similar, pero en este caso sólo en fumadores, donde se han encontrado valores significativamente inferiores. Además, el grupo de trabajadores fumadores es el que más prevalencia tiene de PEF patológico. En exfumadores este parámetro está más elevado todos los años con respecto a las otras dos categorías, pero es el segundo grupo de mayor prevalencia de PEF patológico.

El patrón encontrado en los años 2010 y 2011, puede explicarse por una mayor presencia de fumadores, como hemos visto anteriormente, y por un mayor consumo de tabaco. A partir de estos años el consumo de cigarrillos y el número de fumadores se va reduciendo, por lo que se observa un aumento de la FEV₁ y FVC. El cociente FEV₁/FVC

decae gradualmente hasta 2014. Existen pocos casos de cociente FEV_1/FVC patológico en nuestro estudio.

En los no fumadores, encontramos siempre valores superiores y manteniéndose estables a lo largo de los años. Incluso valores como la FVC han ganado con respecto al año de inicio. El FEV_1 sí que ha aumentado de forma puntual (año 2012 y 2013) pero después ha descendido a valores incluso inferiores con respecto al 2009. Por ello la relación FEV_1/FVC si ha experimentado un descenso anual, que se puede atribuir a la disminución fisiológica de la función pulmonar.

En nuestra investigación se ha analizado si el número de cigarrillos se correlaciona con los valores de la espirometría, en tres situaciones diferentes, una dentro del grupo de fumadores y otras dos introduciendo a exfumadores y no fumadores. Los resultados concuerdan con lo obtenido en el análisis categórico: la correlación entre número de cigarrillos y parámetros respiratorios es negativa, excepto la relación FEV_1/PEF que es positiva, para todos los años y en todas las situaciones estudiadas. Podemos pues concluir, que la función pulmonar se ve más afectada por el mayor consumo de cigarrillos, sobre todo cuando comparamos a los fumadores con la población no fumadora.

Cuando los fumadores aumentan el número de cigarrillos, los valores de FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC , PEF y $PEF_{25/75}$ disminuyen, de forma estadísticamente significativa, la mayoría de los años estudiados y el FEV_1/PEF aumenta, pero no significativamente. Estos resultados se repiten (excepto la FVC que no resultó estadísticamente significativa) cuando comparamos a fumadores respecto a exfumadores, donde además el FEV_1/PEF sí se correlaciona positivamente con el número de cigarrillos, de forma estadísticamente significativa, todos los años. En las correlaciones de los fumadores respecto a los no fumadores se observa una mayor repercusión del número de cigarrillos sobre la función pulmonar, encontrando diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros y todos los años, a excepción de la FEV_1/PEF y de la FEV_1/FVC en 2011.

Los resultados encontrados en nuestra investigación son similares a otros estudios, donde los fumadores y exfumadores presentan valores de FVC, FEV_1 y FEV_1/FVC disminuidos con respecto a los no fumadores. Además, a mayor número de cigarrillos

consumidos, mayor descenso de la función pulmonar (653-664). Esto hace que el tabaco sea un factor de riesgo para la aparición de EPOC (665-673). Además, esta enfermedad es más prevalente en hombres y el tabaco aumenta su riesgo de muerte (660,671,674).

Retomando el estudio de ARIC (265), este encontró una mayor disminución de FEV₁ y FVC en hombres fumadores de raza blanca a partir de los 45 años, sin embargo, a partir de los 60 años esta disminución fue mayor en los exfumadores y en los no fumadores, los investigadores atribuyen este hallazgo a que los fumadores parten de niveles basales de FEV₁ más bajos y a que su supervivencia en el estudio es menor.

Washko (675), demostró como en sujetos fumadores con EPOC, el valor de FEV₁/FVC disminuía conforme aumentaba el grado de EPOC, obteniéndose los valores más elevados en sujetos fumadores sin esta patología, además determinó que la masa pulmonar estaba aumentada en fumadores con EPOC de grado 1 y que ésta disminuía progresivamente conforme avanzaba la severidad. Por otro lado, el área afectada por el enfisema pulmonar, también aumentaba con la severidad.

En otra publicación de la cohorte ARIC (346) la prevalencia de EPOC en fumadores y exfumadores fue superior que la de los no fumadores, y, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre fumadores pasivos y no fumadores.

Según Terzikhan (676), la incidencia de EPOC es mayor en hombres que en mujeres, esta incidencia de EPOC aumenta con la edad, desde los 45 años, y el riesgo de desarrollar EPOC es mayor en fumadores con respecto a los exfumadores y no fumadores. Este estudio concluye que existe una mayor incidencia de EPOC en hombres fumadores. Anderson (677), en su estudio de pacientes con EPOC, no estableció una correlación significativa entre tabaco y el grado de disnea. Aunque el tiempo de fumador y el consumo de cigarrillos se relacionan de forma positiva con la aparición de EPOC (678,679).

Hemos observado en nuestro estudio como ha habido una tasa de abandono del tabaco del 5 % aproximadamente y una reducción del consumo de cigarrillos de al menos 5 cigarrillos menos diarios desde el inicio del estudio. Este hallazgo podría guardar relación con los resultados del estudio de Fletcher (263), donde el abandono del tabaco tiene

beneficios sobre la función pulmonar, además, otros autores también obtuvieron resultados significativos sobre la función pulmonar y menor prevalencia de EPOC, al cesar el hábito tabáquico (680-682).

Estudios más recientes llegan a conclusiones similares, así Iwaoka (683), después de una terapia para dejar de fumar, demostró como la edad pulmonar calculada a través de la espirometría disminuyó a corto plazo, significativamente, en comparación con los que continuaron fumando. Bai (684), estudió el consumo o cese del hábito tabáquico en los pacientes con EPOC, y relacionó con la mortalidad de EPOC: a pacientes de mayor edad, menor prevalencia de abandono del tabaco, mayor tiempo de fumador, mayor edad a la hora de dejar de fumar y aparición más tardía de los síntomas de EPOC, además de valores de FEV₁ y FEV₁/FVC inferiores al predicho. El grupo que dejó de fumar, presentó menor prevalencia de mortalidad, curso más prolongado de la EPOC y menor volumen residual, por lo que el abandono precoz del tabaco en sujetos con EPOC influye en la historia natural de esta enfermedad. En la cohorte de Framingham (292), los fumadores que dejaron de fumar antes de los 30 años, presentaban una tasa de disminución de FEV₁ similar a la de los no fumadores, pero si lo hacían después de los 40 años esta disminución era más pronunciada que la de los no fumadores.

Un estudio (685), realizado en individuos con deficiencia en la alfa-1-antitripsina (AATD), reveló que una mayor duración de la abstinencia al tabaco se asoció con una disminución menor en el FEV₁ en individuos con AATD. Kurmi (686), en un estudio realizado a medio millón de sujetos, también asoció mayor prevalencia de obstrucción pulmonar en fumadores con respecto a los nunca fumadores, además de relacionarla con el tiempo de fumador y la cantidad de tabaco consumido. Por otro lado, en los fumadores que tenían obstrucción pulmonar, la OR fue mayor en los que habían dejado de fumar o habían disminuido su consumo. La explicación que dan a esta situación es que estos fumadores abandonaron o redujeron la cantidad de consumo de tabaco por motivos de salud. En contra a esta situación, los fumadores que dejaron el tabaco por elección propia y no por mala salud, sí que reportaron beneficios similares a los observados en los estudios que hemos nombrado. Resultados similares han obtenido otros investigadores donde la presencia de obstrucción y la edad avanzada sirvió de motivación para abandonar el tabaco (687).

Por otro lado, una revisión sistemática anterior a estos estudios, concluyó que no estaba muy clara la relación entre reducción del número de cigarrillos y la reducción de EPOC y FEV₁, aunque en los estudios que analizó, el investigador encontró varias limitaciones y sesgos, como por ejemplo el motivo de dejar de fumar o la poca prevalencia de exfumadores, entre otros (688).

El abandono del tabaco reporta beneficios en la función pulmonar, aunque no se consigan niveles iniciales, ya que la disminución de los parámetros es menor. Además, según nuestros resultados, en el grupo de fumadores a partir de 2012, se observa una mejoría de los valores, ya que éstos reducen su mediana de consumo o incluso abandonan el hábito.

Por otro lado, vemos como el uso de la espirometría como elemento motivacional para el abandono del hábito, a través del conocimiento de los fumadores de su condición pulmonar parece ser útil (687).

La espirometría es el método diagnóstico más usado para identificar la EPOC. Hay que tener en cuenta que los fumadores, aunque tengan valores disminuidos en la espirometría, en muchos casos están dentro de la normalidad. Esto puede ser un problema, debido a que, aunque el profesional sanitario aconseje dejar de fumar el paciente ve que su espirometría está bien y se reafirma en su consumo. El estudio de Harvey (689), demuestra como fumadores con espirometría normal son más susceptibles de tener una baja difusión del monóxido de carbono y tienen mayor riesgo de padecer EPOC. También, en el estudio de Woodruff (690), a fumadores, no fumadores y exfumadores, con parámetros de espirometría normales, que fueron sometidos a un cuestionario validado sobre síntomas respiratorios, el *COPD Assessment Test*, estos síntomas eran más comunes en pacientes con historia de fumador. Además, a mayor puntuación obtenida, más riesgo de exacerbaciones respiratorias al caminar 6 minutos a pie, FEV₁ y FVC inferiores (pero normales), y mayor engrosamiento de la pared de las vías respiratorias. En este estudio, el porcentaje de enfisema fue igual para todos los grupos con espirometría normal, un 50 % de fumadores y exfumadores presentaron síntomas. Otro estudio (691) similar, reportó que un 54 % de fumadores y exfumadores con espirometría normal, tenían mayor prevalencia de disnea, bronquitis crónica,

enfisema y engrosamiento de la pared de las vías aéreas, también una peor calidad de vida y exacerbaciones respiratorias al caminar 6 minutos a pie. Estos hallazgos se hacían más frecuentes en fumadores actuales. Además, con la edad disminuía el número de fumadores, al igual que ocurre en nuestro estudio. Por lo cual, fumadores con espirometría normal se deben estudiar para la detección precoz de posibles problemas respiratorios derivados del tabaco (692).

El motivo de la disminución de la prevalencia de tabaquismo observada en nuestro estudio podría ser por la entrada en vigor de la Ley “Antitabaco”, y podemos añadir, en base a la bibliografía estudiada, que también podría ser por el cese del tabaco por motivos de mala salud, ya que los trabajadores al estar sometidos a exámenes anuales de salud, éstos pueden servir de motivación para dejar el hábito o reducir su consumo.

Nos hemos centrado principalmente en el estudio de FEV₁, FVC y sus cocientes ya que son los más usados para la detección de EPOC. Pero en nuestra investigación también se han analizado otros valores en la espirometría, que se utilizan para identificar trastornos respiratorios de vías pequeñas o asma, y se han relacionado con el tabaquismo. Hemos determinado valores más bajos de FEF_{25/75%} en fumadores. Además de correlacionarlo con el número de cigarrillos, un aumento en el número de cigarrillos/día, disminuye el FEF_{25/75%} ($r=-0,28$ en fumadores $r=-0,31$ en fumadores con respecto a no fumadores). Esta relación es similar a lo obtenido en otras investigaciones previas publicadas (655,657,668,679,692).

Sin embargo, pueden existir casos donde esta situación no se de, así, en el estudio de Salepci (687), los exfumadores presentaban menores porcentajes de FEV₁, FEV₁/FVC y FEF_{25/75%}, pero podrían ser debidos a la edad avanzada y a que la propia obstrucción pulmonar le había servido como elemento motivador para dejar de fumar.

La EPOC se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (243,244,693). Estos pacientes, tienen entre 2 y 5 veces más prevalencia de cardiopatía isquémica, enfermedades arteriales y de la circulación pulmonar (694). En nuestro estudio, los sujetos con historia actual o previa de tabaquismo además de tener más limitada su función pulmonar, presentan marcadores de RCV alterados con respecto a los no fumadores. Un reciente estudio (695), demostró que el descenso rápido de FEV₁ se

asoció a mayor morbilidad cardiovascular, los fumadores tenían mayor riesgo de tener un descenso rápido de este parámetro, además demostró el RCV está asociado a la EPOC independientemente del estado de fumador. El tabaco aumenta el riesgo de muerte en pacientes con EPOC, sobre todo en hombres, siendo la ECV la causa más frecuente de muerte (674).

El estudio de Sato (654), investigó la mortalidad según la obstrucción del flujo aéreo. Además de determinar mayor obstrucción del flujo en los fumadores, determinó que la insuficiencia respiratoria, las neoplasias (sobre todo de pulmón) y la enfermedad cardiovascular, en particular el IAM, fueron la principal causa de muerte en sujetos con restricción del flujo aéreo, presentándose esta restricción como un factor de riesgo.

1.10. MARCADORES EN PRUEBA DE IMAGEN

Los fumadores de nuestro estudio presentan medias de calcio coronario estadísticamente superiores a los no fumadores y exfumadores. El **área total** afectada por las calcificaciones en un fumador puede ser hasta 3 veces mayor que la de un no fumador (9 cm^2 respecto a 30 cm^2), también se triplica en fumadores la puntuación final del **Score Cálculo** (27 UA respecto a 96 UA). La **arteria descendente anterior** ha sido la arteria que mayor afectación por el calcio presentaba en todos los sujetos, aunque no ha habido diferencias significativas entre grupos, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el **tronco principal**, que ha sido la arteria que menos estaba afectada por el calcio. En la **arteria coronaria derecha**, la puntuación de Score Cálculo fue de aproximadamente 7 veces mayor en fumadores respecto a no fumadores ($p=0,000$).

Cuando observamos el número de placas que presentan estos sujetos, aproximadamente la mitad de los sujetos que presentan más de 2 placas en total son fumadores.

El 45 % de los fumadores presenta calcio coronario ($SC > 0$), este porcentaje se reduce al 35 % en el caso de los exfumadores, y a 25 % en los no fumadores. Aunque dentro de los que presentan un $SC > 0$, los más prevalentes son los exfumadores un 44 % frente un 42 % de fumadores, similar al estudio de Kim BJ (696), donde la prevalencia de SC en exfumadores es superior a la de los fumadores (36 % respecto al 31 %).

Similar a nuestra investigación, Schulman (697), en pacientes asintomáticos informó de que los fumadores presentaban medias de calcio superiores a los no fumadores, 19 UA frente a 3 UA, además los no fumadores tenían un 48 % de probabilidad de presentar un SC = 0 y los fumadores de 39 %.

Como nuestro estudio, el de Kim S (698), también obtuvo que los fumadores tenían mayor riesgo de tener un SC superior a 0, aunque la prevalencia de fumadores en sujetos con SC > 0 en su estudio fue del 25%, y en el nuestro fue del 42 %. El trabajo en la población de Brasil de Kianoush (377), presentó también resultados similares a los nuestros: la prevalencia de SC fue significativamente superior entre los fumadores (34 %) y exfumadores (32 %) que entre los no fumadores (23 %) y estimó que, por cada 5 años transcurridos de haber dejado de fumar, existía un 13% menos de probabilidades de presentar un SC mayor de 0. También se ha relacionado inversamente el tiempo transcurrido desde el abandono del tabaco con el SC, además de mayor riesgo por parte de los fumadores de tener un SC > 0 (345,699,700).

El estudio de Yano (701), realizado en 416 sujetos con sospecha de enfermedad coronaria o al menos un factor de RCV, mostró que la mediana de SC de los fumadores era de 28 UA y la de los no fumadores de 2,8 UA, es decir una puntuación 10 veces mayor, pero hay que tener en cuenta que esta investigación no se realizaba en sujetos sanos.

En nuestro estudio hemos establecido una correlación positiva entre el número de cigarrillos/día y el SC total. Comparando solamente a sujetos fumadores, no encontramos resultados estadísticamente significativos ($r=0,051$; $p=0,535$), pero esta correlación se vuelve estadísticamente significativa, cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores ($r=0,191$; $p=0,003$) y exfumadores ($r=0,138$; $p=0,01$). De igual manera que con el SC, el área afectada por la calcificación y el número de calcificaciones también se correlacionan con el consumo de cigarrillos, siendo la arteria coronaria descendente la que mayor tamaño de calcificación y más número de calcificaciones puede presentar al incrementar el consumo de cigarrillos ($p<0,001$). Podemos observar que la diferencia de calcio coronario es más notable cuando comparamos a fumadores con no fumadores.

Otras investigaciones también han obtenido resultados similares a los nuestros: la relación entre el mayor consumo de cigarrillos y el aumento del SC (702,703) y también se ha relacionado positivamente con los niveles de cotinina en orina (704).

McEvoy (705), obtuvo mayores índices de SC en fumadores y asoció una mayor mortalidad cardiovascular a los sujetos con mayores concentraciones de calcio coronario.

En población japonesa, el riesgo de los fumadores con respecto a los no fumadores de presentar un SC superior a 100 es de 2 veces más y hasta 3 veces más de presentar un SC superior a 400, además el tiempo de exfumador guarda una relación negativa con el SC (706). También, en otro estudio en Japón (707), se demostró que los fumadores que consumían más de 16 paquetes al año, tenían 3 más riesgo de presentar un SC > 10 en comparación con los no fumadores.

En nuestro estudio en los trabajadores fumadores eran más prevalentes las puntuaciones SC > 100 (48 %) y SC > 400 (53 %), a medida que aumenta el grado de calcificación aumenta la frecuencia de fumadores, y disminuye la de no fumadores y exfumadores. Zimmermann (708), encontró una mayor prevalencia de fumadores en los tres niveles de SC > 0.

Otros investigadores (709-716), al igual que nosotros, también han relacionado el tabaquismo con un mayor riesgo de presentar calcio coronario.

Los sujetos con un SC = 0 tienen una baja probabilidad de desarrollar aterosclerosis (717), aunque hay que tener en cuenta que esta baja probabilidad está influenciada por el hábito tabáquico, ya que sujetos fumadores con un SC > 0, presentan un mayor riesgo cardiovascular que aquellos fumadores con SC = 0, pero el riesgo de estos últimos es superior al de los no fumadores y exfumadores (705).

Nuestro estudio está realizado solo en hombres, el calcio coronario no se comporta de forma similar en ambos sexos. Una publicación reciente (718), sobre la presencia de calcificaciones coronarias diferenciadas por sexo en población sana, describe que las mujeres presentaban un menor número de calcificaciones, una puntuación menor de SC y un menor volumen de la lesión en comparación con los hombres. Aunque las mujeres presentaban un menor número de calcificaciones, estas eran de mayor tamaño, este

mayor tamaño de las calcificaciones puede ser debido a que las mujeres presentan placas más expansivas, por tener un menor tamaño de las arterias. Esto además puede afectar al pronóstico de la aterosclerosis y aumentar el riesgo de mortalidad en mujeres con $SC > 0$.

Vemos como el tabaco como factor de riesgo tiene una gran influencia en la aterosclerosis subclínica. Su consumo aumenta las probabilidades de desarrollar calcio coronario, además de aumentar el tamaño de estas calcificaciones, por otro lado, una puntuación de SC de 0 en fumadores no implica bajo riesgo cardiovascular.

En nuestra investigación se ha estudiado si la presencia de calcio según el estado de fumador se relacionaba con los diferentes factores de riesgo, marcadores biológicos y funcionales de riesgo cardiovascular.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el turno rotatorio, el SC y el hábito tabáquico, un 45,2 % de los fumadores con turno rotatorio presenta $SC > 0$, este porcentaje en exfumadores es del 34,9 % y en no fumadores del 25 %, en el trabajo manual hemos obtenidos unos porcentajes muy similares y también estadísticamente significativos. Hay que tener en cuenta que en nuestra muestra la mayoría de los trabajadores que tienen un turno rotatorio desempeñan un trabajo manual, y ésto puede explicar los resultados similares en el turno rotatorio y trabajo manual. Existen investigaciones que relacionan una mayor prevalencia de $SC > 0$ en los trabajadores a turnos en comparación con los que tiene un turno fijo (719,720) . Por otro lado, el turno fijo y el trabajo sedentario no se han relacionado con el SC y con el hábito tabáquico.

El IMC ha sido relacionado con el calcio coronario de forma positiva por otros autores (694,715,721-723). Lo mismo sucede con la dislipemia, varios son los estudios que la vinculan con mayor riesgo de calcio coronario (713,722). En nuestro estudio hemos obtenido una relación estadísticamente significativa entre $IMC < 25 \text{ kgm}^2$, SC y hábito tabáquico, la mayoría de los sujetos con este IMC no presentaban calcio, y de los que lo presentaban había más prevalencia en fumadores.

En nuestro estudio además, en los fumadores diagnosticados de esta patología, la mitad aproximadamente presenta calcio coronario. En el grupo de exfumadores el 36 % tienen

calcio coronario y este porcentaje desciende hasta el 25 % en los no fumadores, estas diferencias son estadísticamente significativas. Por tanto, podemos ver como los dos principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, juegan un importante papel en la presencia de calcio coronario.

Aunque dentro de los fumadores y exfumadores con HTA (un 58 % y un 41 % respectivamente) presentaban SC > 0, no se observaron diferencias significativas al relacionar HTA, SC y tabaco. Según algunos autores los hipertensos pueden tener más probabilidades de tener calcio coronario (696,713).

La mayoría de los sujetos con calcio coronario no eran diabéticos, pero debemos recordar que la prevalencia de diabetes en la cohorte era baja. Chuang (724), observó niveles de glucosa más elevados en sujetos con SC > 0 en comparación con los sujetos que no presentaban calcio coronario. Además, existe mayor riesgo en los diabéticos de presentar SC > 0 (696,713,723).

Una investigación (725,726), relacionó niveles bajos de bilirrubina con mayor puntuación de SC y aterosclerosis subclínica. En nuestro estudio hemos visto como existe una correlación negativa entre bilirrubina y consumo de tabaco, además la mayoría de los sujetos que presentaban cifras patológicas de este pigmento biliar eran fumadores, presentando un 31 % de estos sujetos un SC > 0, y ningún no fumador con bilirrubina patológica presentaba calcio coronario, aunque estas diferencias no fueron significativas. Por otro lado, en los niveles normales de bilirrubina, encontramos que proporcionalmente los fumadores presentan más frecuencia de SC > 0 con respecto a los dos grupos ($p=0,008$).

En el calcio sérico si encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en los que lo tienen elevado como los que lo tienen disminuido. Aunque el número de sujetos con calcio sérico patológico es pequeño, el 75 % de los sujetos fumadores con calcio sérico elevado presentan calcificación.

También se ha relacionado un peor perfil lipídico con el SC. Proporcionalmente fumadores y exfumadores de nuestro estudio con cifras patológicas de colesterol total y HDL, APO-A1 y APO-B100, tenían más prevalencia de calcio coronario, con respecto a los no fumadores, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas,

salvo para el colesterol total. Otros autores han publicado previamente diferencias entre el perfil lipídico y la presencia o no de calcio coronario (696,698).

Aunque la PCR es un marcador inflamatorio de riesgo cardiovascular, su relación con el calcio coronario está más cuestionada por la literatura (727,728). En nuestro estudio dos fumadores con una PCR elevada presentaron SC > 0, en contraste no hubo ningún no fumador con PCR elevada.

La función pulmonar también está asociada al desarrollo de calcio coronario. En nuestro estudio un 50 % los sujetos fumadores con una FVC por debajo de los límites normales tienen calcio coronario, en cambio los no fumadores con una FVC patológica tienen una prevalencia del 19 % de calcio coronario y los exfumadores del 28 %. Los trabajadores fumadores con SC > 0 y FVC patológica, son los más prevalentes ($p=0,01$).

Con el PEF ocurre una situación similar a la anterior, aunque en este caso, en los sujetos con PEF patológico no hay diferencias estadísticamente significativas.

Los sujetos con un FEV₁, FEV₁/FVC y PEF_{25-75%} patológicos representan una parte mínima de la población, por tanto, no se ha podido establecer cambios entre las diferentes categorías de fumador y la presencia de calcio coronario. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando estos parámetros espirométricos están dentro de la normalidad, así, son los fumadores los que tienen mayor presencia de calcio, aproximadamente un 45 % frente a un 26 % en no fumadores y un 35 % en exfumadores.

Ya hemos visto la influencia de la EPOC en la enfermedad cardiovascular, además se relaciona con una alta frecuencia de enfermedad arterial coronaria (729).

El trabajo de O'Hare (730), en pacientes con EPOC concluyó que la gravedad del SC se relacionaba con el índice visual del enfisema en la tomografía computerizada.

Estudios como el de Bhatt (731), en pacientes sanos y con EPOC, han encontrado una relación significativa entre la obstrucción del flujo aéreo y la gravedad de la calcificación coronaria, y además que esta asociación se ve influida por el tipo de enfisema, en concreto el tipo centrilobular. Ya que existen biomarcadores de inflamación, como las MMP-3, que están involucradas en la aterosclerosis y que están elevadas en la EPOC, sobre todo cuando existe enfisema centrilobular. Además, un estudio español (732),

informó que el SC es el mejor predictor independiente no invasivo de evento cardiovascular en pacientes con EPOC. Sin embargo, el estudio de individuos sanos de Sverzellati (733), aunque también concluyó que el SC era un buen predictor de enfermedad cardiovascular, no estableció una relación entre FEV₁ y enfisema con el calcio coronario.

Una investigación realizada en la cohorte del estudio ECLIPSE (734), que es un estudio longitudinal en sujetos con EPOC, sujetos fumadores con espirometría normal y no fumadores, evaluó el SC en estos 3 grupos. Las medianas de SC fueron significativamente superiores en hombres y en pacientes con EPOC, diabetes, HTA y dislipemia. Los que menos calcio coronario presentaban eran los no fumadores, seguidos de los fumadores con espirometría normal. Se asoció a la EPOC con puntuaciones mayores de SC, asociando a estos sujetos con EPOC una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa. Otro estudio (735), que también comparaba a sujetos con EPOC con sujetos fumadores con espirometría normal, estableció que las puntuaciones de calcio coronario fueron mayores en los enfermos de EPOC con respecto a los fumadores. También aquí el grado de enfisema y el coeficiente FEV₁/FVC se relacionaron con el calcio coronario, el primero de forma positiva y el segundo negativa. Otro trabajo (722), realizado en población sana, estableció una relación inversa entre el FEV₁ y el SC. Un estudio realizado en Seúl (736), encontró de que los valores de FVC, FEV₁, y FEV₁/FVC estaban disminuidos en sujetos con SC > 0.

Por otro lado, Barr (737), en la cohorte del MESA, obtuvo resultados similares a nuestro estudio, este autor no asoció ni la FVC, ni el FEV₁, ni FEV₁/FVC con el SC en ninguna de las dos categorías estudiadas, fumador y no fumador. Tampoco con el grado de enfisema. Otros estudios (738,739), no han reportado diferencias en el SC entre pacientes con y sin EPOC.

Es posible que en estos últimos estudios y en el nuestro no exista una relación significativa entre la función pulmonar y el SC por dos motivos, el primero es que estamos estudiando a población sana, y el segundo es que, si existen sujetos con función pulmonar patológica, o como en las investigaciones de Gaisl (738) y Zagaceta (739), diagnosticados de EPOC, éstos representan un porcentaje pequeño en comparación con los de otros estudios.

Con los resultados de nuestro estudio, podemos intuir que además del efecto que presenta el tabaquismo en el desarrollo de calcio coronario, la coexistencia de algún otro factor de riesgo puede aumentar las probabilidades de los fumadores de presentar un $SC > 0$. No obstante hemos demostrado que un fumador sin patología de riesgo cardiovascular o marcador de riesgo patológico, sigue siendo más susceptible de desarrollar calcio coronario.

2. MODELOS PREDICTORES

Estudiados y analizados los marcadores y su relación con el tabaquismo, en la presente investigación, y con el propósito de poder seleccionar los factores más significativos durante todos los años de estudio y ofrecer una visión más global de nuestros sujetos, hemos elaborado un modelo común para todos los años de la muestra y para la subcohorte con imagen, diferenciando a los fumadores con respecto a los no fumadores, y a los fumadores respecto a los exfumadores.

Los modelos elaborados reflejan las diferencias que presentan los fumadores con respecto a los no fumadores y a los exfumadores, además estos modelos son extrapolables a la población general, ya que con nuestro tamaño muestral podemos hacer inferencia estadística. Esta población correspondería a hombres de 20 a 65 años.

El poder elaborar un modelo común para todos los años que recoja aquellas variables que mejor explican las diferencias entre un fumador y un no fumador o exfumador, resulta beneficioso para establecer un perfil con aquellos factores comunes en los fumadores.

Es por ello que algunas de las variables no seleccionadas para el modelo final, no es que no tuvieran relación estadísticamente significativa con el hábito tabáquico, sino que al incorporarlo al modelo común definitivo lo distorsionaban de una manera u otra y alteraban la sensibilidad o la especificidad, ya que buscábamos conseguir al menos un % global de clasificación correcta superior al 70 %.

Analizando los modelos de **fumadores con respecto a los no fumadores**, podemos observar una clara disminución del perímetro abdominal, la creatinina y el FEV_1 y un aumento del hematocrito, VCM y leucocitos en los fumadores respecto a los no fumadores. Estas relaciones son estadísticamente significativas. En el hematocrito sólo

observamos una relación significativa en los años 2009 y 2011, pero se decide mantenerlo en el modelo porque el eliminarlo, suponía una reducción del porcentaje global de clasificación < 70 % en el año 2009 y 2014 (ANEXO 2 Tablas 101 y 111), además el hematocrito en el análisis bivariado ha resultado ser superior de forma estadísticamente significativa en los fumadores todos los años de estudio. También se decidió eliminar la FC, ya que disminuía el porcentaje global en la mayoría de años estudiados con respecto al modelo final (ANEXO 2 Tablas 100, 106, 108, 110 y 112).

De forma general estos modelos clasifican correctamente entre el 70 y el 75 % de los fumadores y no fumadores, siendo un porcentaje aceptable.

Los fumadores por lo tanto presentan un 0,96 de probabilidad de tener un perímetro abdominal elevado, es decir que este factor está aumentado en los no fumadores, lo mismo ocurre con la creatinina que disminuye en los fumadores. El riesgo de los fumadores de presentar los leucocitos aumentados es de 1,7 (IC 95 %: 1,5-1,9) veces más que los no fumadores, y el de presentar un VCM aumentado es de 1,15 (IC 95 %: 1,1-1,2) veces más que los no fumadores. La FEV₁ disminuye en los sujetos fumadores (OR: 0,98; IC 95 %: 0,97-0,99). Estos resultados son similares a los observados en el análisis bivariado inicial para esos factores de riesgo.

Por tanto, el perfil que presentaría un fumador con respecto a un no fumador consistiría en: un descenso en los niveles de creatinina y de FEV₁, y un aumento del VCM y de los leucocitos. Por otro lado, los no fumadores aumentan el perímetro abdominal. Con este perfil se puede explicar entre un 30 y un 39 % la variabilidad entre un fumador y un no fumador.

Cuando comparamos a los **fumadores con respecto a los exfumadores**, a las variables del modelo anterior, se le suman la edad, la HTA, la diabetes, la glucosa, el HDL, la HCM, y el valor de PEF pero se eliminan el VCM y el FEV₁. Las variables que estaban en el análisis anterior se comportan de la misma manera en este caso.

Se ha obtenido que el modelo clasificaba correctamente entre el 74 y el 76 % de los fumadores y exfumadores, estos porcentajes son aceptables.

La edad disminuye en los fumadores y aumenta en los exfumadores, este resultado ha sido significativo en 2010, 2013 y 2014. Se decidió mantener esta variable porque con

su eliminación los modelos perdían sensibilidad y especificidad (ANEXO 4, tablas 138, 140, 142, 144 y 146), además en nuestro estudio hemos relacionado el consumo de tabaco con el descenso de la edad, manteniendo ésta una relación negativa con el consumo de cigarrillos/día, que ha sido estadísticamente significativa al comparar fumadores con exfumadores únicamente.

En nuestro análisis bivariado la HTA es más prevalente en exfumadores, y la diabetes en fumadores, esto también se refleja en nuestros modelos donde los sujetos exfumadores tienen mayor riesgo de presentar HTA y los fumadores una mayor probabilidad de tener diabetes, encontrando estos resultados estadísticamente significativos en la mayoría de los modelos. Destacamos en este punto que la diabetes no resultó significativa ninguno de los años de estudio cuando se comparó con las 3 categorías de fumador, pero en este modelo final si ha salido estadísticamente significativa, la posible explicación es que en general, al comparar los 3 grupos no exista una clara relación de dependencia, pero al analizar a fumadores y exfumadores y ajustar por las variables del modelo, exista una relación significativa. Por otro lado, la glucosa disminuye en los fumadores de forma estadísticamente significativa (OR: 0,97; IC 95 %: 0,96-0,99).

El colesterol HDL es otra variable que no se incluía en el modelo de los no fumadores, pero en este modelo disminuye en los fumadores de forma estadísticamente significativa todos los años (OR: 0,98; IC 95 %: 0,96-0,99).

Los fumadores tienen el hematocrito elevado (OR: 1,12; IC 95 %: 1,03-1,22), todos los años de estudio. El riesgo de que la HCM aumente en fumadores con respecto a los exfumadores es de hasta 1,3 veces superior (IC 95 %: 1,2-1,5) y el de que aumente los leucocitos es de 1,7 veces superior (IC 95 %: 1,5-1,9).

Nuestros trabajadores fumadores presentan un PEF menor que los exfumadores (OR: 0,989 IC 95 %: 0,98-0,99), relacionándose así con lo observado en el análisis bivariado.

Encontramos que los fumadores van a presentar con respecto a los exfumadores un perfil caracterizado por: presencia de diabetes, disminución de la creatinina, el HDL y el PEF, y un aumento del hematocrito, la HCM y los leucocitos. En contraste, podemos encontrarnos que los exfumadores presentarán una mayor edad, un perímetro

abdominal aumentado y mayores niveles de glucosa. Con este perfil se puede explicar entre un 33 y un 42 % la variabilidad entre un fumador y un exfumador.

Con estos datos podemos realizar un perfil de la población masculina adulta fumadora, hasta los 65 años, que nos ayude a identificar qué factores se encuentran en fumadores con respecto a los no fumadores y con respecto a los exfumadores.

En vista de las variables analizadas en los dos modelos, destacar el perímetro abdominal, la creatinina, el hematocrito y los leucocitos que son las que se repitieron en los 2 tipos modelos finales realizados, además el FEV₁ fue significativo en los modelos de fumadores respecto a no fumadores y el PEF en los modelos de fumadores respecto a exfumadores. Esto muestra el claro efecto que posee el tabaco sobre el metabolismo (perímetro abdominal), el sistema renal (creatinina), sobre la serie roja (hematocrito), sobre el sistema inmune y la inflamación (leucocitos) y sobre la función pulmonar (FEV₁ o PEF). Por tanto, es muy probable que los fumadores presenten el perímetro abdominal, el nivel de creatinina y el FEV₁ o el PEF disminuidos, y un aumento del hematocrito y los leucocitos. También, a estas variables podemos añadir, en función del hábito tabáquico, otras variables determinadas que nos permitirá establecer mejor las diferencias entre fumadores y no fumadores, y fumadores y exfumadores.

Además de los modelos realizados cada año, hemos elaborado un modelo final en la subcohorte con imagen, para predecir el riesgo cardiovascular (según el calcio coronario) y determinar que variables pueden influir en el perfil de riesgo de un fumador. Hay que tener en cuenta que estos modelos están dirigidos a una población determinada, que son los trabajadores seleccionados para la prueba de imagen que tenían un rango de edad de 41 a 61 años, por tanto, las conclusiones que se extraigan de estos modelos son extrapolables a hombres de mediana edad.

El **primer modelo** predictor de RCV (según el calcio coronario) está ajustado por el hábito tabáquico (fumadores y no fumadores) y clasifica correctamente al 70 % de sujetos con calcio coronario, el 88 % de los sujetos con SC = 0 son correctamente predichos por estas variables y el 41 % de los sujetos con SC > 0 son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 14 % de la variabilidad del RCV (según el calcio coronario) que existen entre un no fumador y un fumador, es explicado por las

variables seleccionadas. El porcentaje de clasificación correcta de este modelo es aceptable.

Observamos como el riesgo de un fumador de presentar calcio coronario es de 2,4 veces superior al de un no fumador ($p=0,007$), esto apoya nuestros resultados obtenidos en los análisis anteriores. Un aumento de la edad se relaciona con la presencia de calcificaciones coronarias, pero no es estadísticamente significativo en el modelo.

Dos de las enfermedades de RCV analizadas en nuestro estudio, HTA (OR: 2; IC 95 %: 1,1-3,8) y dislipemia (OR:2,8; IC 95 %: 1,1-7,2), también han resultado ser factores que influyen en presentar un $SC > 0$, además estas variables son estadísticamente significativas en el modelo.

Por otro lado, tenemos que un aumento de la edad, del IMC y del hematocrito, así como una disminución del FEV_1 también puede predisponer a tener calcio coronario, cuando ajustamos por fumadores y no fumadores.

Vemos como algunas de las variables (edad, IMC, hematocrito y FEV_1) incluidas en el modelo no han resultado estadísticamente significativas, se decidieron incluir porque su omisión disminuía considerablemente la sensibilidad y porcentaje global de clasificación. Como en el caso del IMC y el FEV_1 , donde la no inclusión del FEV_1 disminuía la sensibilidad al 36 % (ANEXO 5 tabla 156) y la no inclusión del IMC disminuía el porcentaje global de clasificación a < 70 % (ANEXO 5 tabla 157). Además, tiene sentido mantenerlas ya que hemos visto que la literatura las relaciona con la presencia de calcificaciones coronarias.

De este modo, el presentar un $SC > 0$, entre fumadores y no fumadores, está relacionado con el hábito tabáquico, la HTA y la dislipemia, y además el aumento de la edad, el IMC, el hematocrito y la disminución del FEV_1 predispone a un mayor riesgo cardiovascular por el aumento del SC.

El **segundo modelo** predictor de RCV (según el calcio coronario) está ajustado por el hábito tabáquico (fumadores y exfumadores) y clasifica correctamente al 70 % de los sujetos con calcio coronario, el 86 % de los sujetos con $SC = 0$ son correctamente predichos por estas variables y el 45 % de los sujetos con $SC > 0$ son correctamente predichos por estas variables. De modo que el 17 % de la variabilidad del RCV (según el

calcio coronario) que existen entre un no fumador y exfumador, es explicado por las variables seleccionadas. El porcentaje de clasificación correcta de este modelo es aceptable.

Aunque en este modelo la diferencia de RCV entre un fumador y exfumador no ha salido estadísticamente significativa, se puede ver que los fumadores tienen un mayor riesgo de calcificación coronaria (OR: 1,2; IC 95 %: 0,7-2,1), esta variable se decidió dejar ya que su eliminación suponía una disminución de la sensibilidad del 42 al 32 %, aunque al añadirla se perdió un poco de especificidad, que se aumentó de nuevo cuando añadimos el IMC (ANEXO 5 Tablas 162 y 163). Con este hallazgo podemos ver que el riesgo cardiovascular de un fumador continúa siendo superior al de un exfumador, pero estas diferencias son superiores cuando comparamos a los fumadores con los no fumadores.

La edad en este modelo también ha aumentado con la presencia de calcio, en este caso además ha sido estadísticamente significativa (OR: 1,09; IC 95 %: 1,03-1,1), esto es debido a que la diferencia de edad entre fumadores y exfumadores es mayor que entre fumadores y no fumadores.

HTA y dislipemia se comportan del mismo modo que en el modelo de fumadores y no fumadores.

En este caso la APO-A1 se ha incorporado al modelo, disminuyendo de manera estadísticamente significativa con la presencia de calcio (OR: 0,985; IC 95 %: 0,97-0,99), en esta subcohorte con imagen los niveles más bajos de esta apolipoproteína lo tenían los fumadores.

Los fumadores también presentaban los niveles más elevados de hematocrito y VCM, que en este modelo se han relacionado con la presencia de calcificación coronaria ($p < 0,05$).

Se han introducido tres marcadores proinflamatorios en el modelo, linfocitos, monocitos y basófilos. El aumento de los basófilos se ha relacionado con un SC > 0 de forma estadísticamente significativa, también sucede lo mismo con los linfocitos, pero no es significativo. Los monocitos están disminuidos en los sujetos con calcio coronario. Tiene sentido la inclusión en este análisis pues estos biomarcadores se relacionan con la formación de la placa aterosclerótica.

En el caso del FEV₁ ha ocurrido como en el análisis anterior, su eliminación disminuía la sensibilidad del modelo.

De este modo, el presentar un SC > 0, entre fumadores y exfumadores, está relacionado con el hábito tabáquico, la HTA y la dislipemia, y, además, con el aumento de la edad, el IMC, el hematocrito, los basófilos y los linfocitos, y la disminución del FEV₁ variables que están relacionadas con un mayor riesgo cardiovascular por el aumento del SC.

De estos dos últimos modelos predictores de RCV las variables que más relevancia han mostrado han sido el hábito tabáquico, la edad (sociodemográfica), el IMC (antropométrica), la HTA, la dislipemia (enfermedad de RCV), la APO-A1, el hematocrito y los basófilos (biomarcadores) y el FEV₁ (marcador funcional). Con estas variables podemos establecer un perfil de riesgo en los hombres fumadores de 41 a 61 años.

IX. CONCLUSIONES

1. Existe una disminución del consumo de tabaco y alcohol, y un aumento del sobrepeso durante los 6 años de estudio. Dos tercios de los sujetos presentaban dislipemia, un tercio hipertensión arterial y un 5 % diabetes. La función pulmonar disminuye y los peores resultados de la espirometría coinciden con los años de mayor prevalencia de fumadores.
2. El consumo de tabaco es más prevalente en los trabajadores más jóvenes, en el turno de mañana-tarde y el turno de noche. El consumo de alcohol se relaciona con el consumo de tabaco.
3. La frecuencia cardíaca aumenta con el consumo de tabaco. Los exfumadores presentan mayores cifras de IMC y perímetro abdominal. La hipertensión y la dislipemia son más frecuentes en exfumadores.
4. Los fumadores, presentan una disminución de los niveles de bilirrubina, glucosa, marcadores renales, transaminasas (excepto la GGT), ADE y linfocitos. También un peor perfil lipídico, y un aumento de la PCR, la hemoglobina, el hematocrito, el VCM, la HCM, los leucocitos, los neutrófilos y los basófilos.
5. El consumo de tabaco disminuye la función pulmonar, esta disminución presenta una correlación negativa con el consumo de cigarrillos diarios.
6. La presencia de calcio coronario, puede ser hasta 3 veces superior en un fumador. Además, al aumentar el consumo de tabaco, aumenta el riesgo de calcificación coronaria.
7. Los Fumadores con dislipemia y con la FVC patológica tienen mayor riesgo de desarrollar calcio coronario. Por otro lado, la ausencia de factores de riesgo cardiovascular en fumadores no disminuye la formación de calcio coronario.
8. Los factores que se incluyen en todos los modelos predictores para ver la variabilidad según el hábito tabáquico son: perímetro abdominal, creatinina, hematocrito y leucocitos. Además, podemos añadir según el hábito tabáquico la HTA, el HDL, el hematocrito, el VCM o la HCM, el FEV₁ o el PEF.
9. Los factores que se incluyen en todos los modelos de RCV ajustados por el hábito tabáquico son: edad, IMC, HTA, dislipemia, hematocrito y FEV₁. También, es posible añadir la APO-A1 y los basófilos al comparar con exfumadores.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado-Fernández M. Artículos especiales: Historia del tabaco. De panacea a pandemia. *Med Clin*. 2005;125(19): 745-747
2. Mackay J, Eriksen M, Shafey O. *The Tobacco Atlas*. 2a ed. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies. 2006.
3. Pascual F, Vicens S. Aspectos históricos, sociales y económicos del tabaco. *Adicciones*. 2004;17(supl 2):13-24.
4. Arranz L. *Diario de abordo: Cristobal Colón*. 2a ed. Móstoles: EDAF; 2006.
5. Fuensanta M, Sancho J. *Historia de las Indias de Fray Bartolomé de las Casas*. 1a ed. Madrid: Miguel Ginesta; 1875.
6. Domenech J. *Historia del Tabaco: Universalidad de sus industrias y comercio*. 1a ed. Buenos Aires: ANICETO LOPEZ; 1941.
7. Pardell H, Saltó E, Salleras LL. *Manual de diagnóstico y tratamiento del tabaquismo*. 1a ed. Madrid (España): Panamericana; 1996.
8. Cattán M. Fray Ramón Pané, First Extirpator of Idolatry. *Alpha*. 2014;39(1):37-56.
9. Micheli A, Izaguirre-Ávila R. Tabaco y tabaquismo en la historia de México y de Europa. *Rev Invest Clin*. 2005;57(4):608-613.
10. Díaz-Maroto JL. Tabaquismo. en: Jimenez-Ruiz CA, Fagerström KO, editores. *Tratado de tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2004. p. 1-10.
11. Liras A, Martín S, García R, Maté I, Padilla V. Tabaquismo: Fisiopatología y prevención. *Rev Invest Clin*. 2007;59(4):278-289.
12. Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdés. *Historia general y natural de las Indias, islas y tierra-firme del mar océano*. 1ª ed. Madrid: Imprenta de la Real Academia de la Historia; 1851.
13. Monardes N, López-Piñero JM. *La historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565-1574)*. Reimpresión ed. Madrid (España): Ministerio de Sanidad y Consumo; 1989.
14. Monardes N. *Primera, segunda y tercera parte del libro de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales que sirven al uso de la Medicina*. 1ª ed. Sevilla: Imprenta A. Escribano; 1574.
15. Hernández F. *Quatro libros De la naturaleza, y virtudes de las plantas, y animales que estan receuidos en el uso de medicina en la Nueva España, y la methodo, y correccion, y preparacion, que para administrallas se requiere con lo que el Doctor Francisco Hernandez escriuio en lengua Latina / traducido y aumentados muchos simples, y compuestos y otros muchos secretos curativos, por Fr. Francisco Ximenez*. Mexico: Imprenta de la Viuda de Diego López Dávalos; 1615.
16. De Castro J, Cea S. *Historia de las virtudes i propiedades del tabaco, i de los modos de tomarle para las partes intrínsecas i de aplicarle a las extrínsecas*. 1ª ed. Córdoba: Imprenta de Salvador de Cea Tesa; 1620.
17. Ferrer D. Notas para la historia del socorrismo. *Medicina e Historia*. 1967;36(1):1-15.
18. Sauret-Valet J. Sobre el uso y aplicaciones terapéuticas de la *Nicotiana tabacum* (vulgarmente tabaco) durante los siglos XVI-XVIII. *Arch Bronconeumol*. 1996;32(1):29-31.
19. García-Martínez A, Sánchez-Lázaro A. *Drogas, sociedad y educación*. 2ª ed. Murcia: EDITUM; 2011.

20. Langer M. DIVINA FUMUS: Historias, anécdotas y curiosidades sobre la iglesia y el tabaco. RAMR. 2018;2(1):132-139.
21. Clemente J AE. Memoria sobre el origen del tabaco. 2ª ed. Madrid: Imprenta de D.E. Aguado; 1983.
22. Steen B, Flórez S. Historia del tabaquismo. en: Jiménez-Ruiz C, Fagerström K, Editores. Tratado de Tabaquismo Madrid: Aula Médica; 2011.p.11-20
23. Shopland DR. Historical perspective: the low tar lie. Tob Control. 2001;10(Supl 1):1-3.
24. Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE número 328 de 31/12/2010; p.109188-94. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/12/31/pdfs/BOE-A-2010-20138.pdf>
25. Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE número 309 de 27/12/2005; p-42241-50. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/novedades/docs/disposicionesGenerales.pdf>
26. Redmond DE. Tobacco and cancer: the first clinical report, 1761. N Engl J Med. 1970;282(1):18-23.
27. Davey-Smith G, Egger M. The first reports on smoking and lung cáncer: why are they consistently ignored?. Bull World Health Organ. 2005;83(10):799-800.
28. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. Br Med J. 1950;2(4682):739-748.
29. Graham EA. Remarks on aetiology of broncogenic carcinoma. Lancet. 1954;266(6826):1305-1308.
30. Wynder EL. Tobacco as a cause of lung cancer with special reference to the infrequency of lung cancer among non-smokers. Pa Med J. 1954;57(1):1073-1083.
31. Wynder EL. The place of tobacco in the aetiology of lung cancer. Conn State Med J. 1954;18(4):321-330.
32. Informe del Cirujano General de 1964 acerca de los daños a la salud atribuibles al consumo de tabaco. Salud Publ Mex. 2002;44(Supl 1):171-182.
33. Schnönherr E. Beitrag zur Statistik und Klinik der Lungentumoren. Z Krebsforsch. J Cancer Res Clin Oncol. 1928;27(5):436-450.
34. Otto H. Experimental studies in mice with passive breathing of cigarette smoke. Frankf Z Pathol. 1963;72(1):10-23.
35. 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):183-185.
36. Organización Mundial de la Salud. Serie de informes técnicos. Consecuencias del tabaco para la salud. Ginebra: WHO; 1975.
37. Lorenzo A, Baraibar R, Melgar Alvarez S, Parodi C, Gambogi R, Cenández A, Esteves Di Carlo E, Sica A. Guía nacional para el abordaje del tabaquismo. Uruguay: Organización Panamericana de la Salud-OMS; 2009.
38. Bartolomé-Moreno C, Pérez-Trullén A (dir), Magallón-Botaya R (dir). Intervención antitabáquica en profesionales sanitarios de la Comunidad Autónoma de Aragón. [Tesis Doctoral]. Zaragoza:

- Universidad de Zaragoza; 2005. Disponible en <https://zagan.unizar.es/record/4567/files/TESIS-2010-032.pdf>
39. Kawakami N, Takatsuka N, Inaba S, Shimizu H. Development of a screening questionnaire for tobacco/nicotine dependence according to ICD-10, DSM-III-R, and DSM-IV. *Addict Behav.* 1999;24(2):155-166.
 40. Segovia de Pablo JL, Dorado PP. Composición físico-química de la planta y del humo del tabaco. en: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, editores. *Tratado de tabaquismo*. 3ª ed. Madrid: Aula Médica; 2011. p.113-124.
 41. Córdoba R, Salinas M, Santolaria MA. Composición de la planta y del humo del tabaco. en: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, editores. *Tratado de tabaquismo*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2004. p.75-87.
 42. Comin F, Martín-Aceña P. *El negocio del tabaco en la historia*. Madrid: Universidad de Alcalá y Fundación Empresa Pública; 1998.
 43. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. *The Tobacco Atlas*. 3a ed. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies; 2009.
 44. Yamaguchi Y, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-generating species: good candidate oxidants in aqueous extract of cigarette smoke. *Jpn J Pharmacol.* 2000;28(1):78-81.
 45. Álvarez-Alonso S, Benito-Fernández BM, Castillo-Sedano E, López-Delgado ME, Viadero-Cervera L. *Formación en tabaquismo para personal educativo*. Cantabria: Dirección General de Salud Pública del Gobierno de Cantabria; 2007.
 46. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am.* 2012;50(5):863-876.
 47. Ballén MA, Jagua A, Álvarez-Deisy L, Rincón A. El cigarrillo: implicaciones para la salud. *rev fac med.* 2006;54(3):191-205.
 48. García J, Tuduri BF. Principales sustancias irritantes en el humo del tabaco. *Tobacco irrigation.* 2011;2(1):12-16.
 49. Calle Vela E, Melgarejo Pomar I. Oxidantes en el humo del cigarrillo y enfermedad cardiopulmonar. *Cuad - Hosp Clín.* 2005;50(1):88-92.
 50. Tuduri BF, García J. Principales sustancias potencialmente carcinógenas en el humo del tabaco. *Tobacco irrigation.* 2011;2(1):6-11.
 51. Jeremy JY, Mikhailidis DP, Pittilo RM. Cigarette smoking and cardiovascular disease. *J R Soc Health.* 1995;115(5):289-295.
 52. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large smoking. *Circulation.* 2005;111(20):2684-2698.
 53. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):18-25.
 54. López E, Fernández J, Dalmau R, López-Sedón J. Consumo de tabaco y enfermedades cardiovasculares. en: Jiménez CA FK. *Tratado de Tabaquismo*. 3ª ed. Madrid: Aula médica; 2011. p.159-171.
 55. Córdoba R, Nerin I. *Manual de Tabaquismo en Atención Primaria*. Madrid: Gráficas Monterreina, GlaxoSmithKline; 2005.

56. Barrueco M, Hernández MA, Torrecilla M. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 4ª ed. Badalona: Pfizer; 2009.
57. Haak T, Jungmann E, Raab C, Usadel KH. Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism*. 1994;43(3):267-279.
58. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking? 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
59. Al-Awadhi AM, Jadaon MM, Alsayegh FA, Al-Sharrah SK. Smoking, von Willebrand factor and ADAMTS-13 in healthy males. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(8):614-618.
60. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):34-43.
61. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1276-1282.
62. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, Fox KA, Boon NA. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation*. 2001;103(15):1936-1941.
63. Awadalla H, Almobarak AO, Ahmed MH. Prevalence of smoking in Sudanese individuals with diabetes and associated complications: Population-based study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(5):749-751.
64. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-2664.
65. Gavrilovska-Brzanov A, Shosholcheva M, Kuzmanovska B, Kartalov A, Mojsova-Mijovska M, Jovanovski-Srceva M, et al. The Influence of Smoking on the Variations in Carboxyhemoglobin and Methemoglobin During Urologic Surgery. *Med Arch*. 2017;71(3):178-182.
66. Eisenga MF, Kieneker LM, Touw DJ, Nolte IM, van der Meer P, Huls G, et al. Active Smoking and Hematocrit and Fasting Circulating Erythropoietin Concentrations in the General Population. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(3):337-343.
67. Rampling MW. Clotting factors and rheology: mechanisms of damage and intervention. en: Poulter N, Sever P, Thom S, editores. *Cardiovascular Disease: Risk Factors and Intervention*. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1993. 201-213.
68. 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. The Health Benefits of Smoking Cessation. Maryland: HHS Publication; 1990.
69. Rennard S, Hepp L. Cigarette Smoke-Induced Disease. en: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editores. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Boston: Blackwell Publishing Ltd; 2007. 385-396.
70. Tábara-Rodríguez J. Consumo de tabaco y enfermedades pulmonares. en: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, editores. *Tratado de Tabaquismo*. 3ª ed. Madrid: Aula Médica; 2011. p.147-157.
71. Moreno Mariscal S. Guía de Práctica Clínica de Adicción al Tabaco. Andalucía: Consejería para la Igualdad y Bienestar Social, Junta de Andalucía; 2008.

72. Doll R, Peto R, Boreham J, Gray R, Sutherland J. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br J Cancer*. 2004;328(7455):1519-1528.
73. Riesco-Miranda JA, Alfageme-Michavila I, de Lucas Ramos P. SEPAR Year 2015-16: COPD and Smoking. What Awaits? *Arch Bronconeumol*. 2016;52(3):119-120.
74. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis control. Ginebra: WHO; 2010.
75. de Araújo Nobre M, Maló P. Prevalence of periodontitis, dental caries, and peri-implant pathology and their relation with systemic status and smoking habits: Results of an open-cohort study with 22009 patients in a private rehabilitation center. *J Dent*. 2017;67(1):36-42.
76. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA, Pardo-Roa C, Sebastián VP, Álvarez-Lobos MM, et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol*. [Internet]. 2018 [citado 21 mar 2019];9(74):74. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00074/full>
77. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):501-508.
78. Veronesi A, Pecoraro V, Zauli S, Ottone M, Leonardi G, Lauriola P, et al. Use of carboxyhemoglobin as a biomarker of environmental CO exposure: critical evaluation of the literature. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(33):25798-25809.
79. Mokos ZB, Čurković D, Kostović K, Čević R. Facial changes in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018;36(2):152-158.
80. Juárez-Jiménez MV, Delgado-Rodríguez M(dir), Pérez-Milena A (dir). Consumo alcohol, tabaco, drogas ilegales de los profesionales internos residentes de Andalucía y el consejo clínico. [Tesis Doctoral]. Jaén: Universidad de Jaén; 2015. Disponible en: <http://ruja.ujaen.es/bitstream/10953/659/1/9788484399285.pdf>
81. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950;2(4682):739-748.
82. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuin, Julio Sánchez, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(Supl 1):2-62.
83. Hashibe M, Bofetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):814-820.
84. Koh W, Robien K, Wang R, Govindarajan S, Yuan J, Yu MC. Smoking as an independent risk factor for hepatocellular carcinoma: the Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1430-1435.
85. Kuroczycki-Saniutycz S, Grzeszczuk A, Zwierz ZW, Kołodziejczyk P, Szczesiul J, Zalewska-Szajda B, et al. Prevention of pancreatic cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(1):30-34.
86. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):509-517.
87. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737-745.
88. Barbosa ALA, Vermeulen, Sita H. H. M., Aben KK, Grotenhuis AJ, Vrieling A, Kiemeney LA. Smoking intensity and bladder cancer aggressiveness at diagnosis. *PLoS One*. [Internet]. 2018 [citado 21

- mar 2019];13(3):e0194039. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0194039>
89. Sugawara Y, Tsuji I, Mizoue T, Inoue M, Sawada N, Matsuo K, et al. Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(1):77-86.
 90. Musselman JRB, Blair CK, Cerhan JR, Nguyen P, Hirsch B, Ross JA. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(4):410-416.
 91. Kallikazaros IE. Smoking. *Hellenic J Cardiol*. 2013;54(6):491-492.
 92. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2011;161(1):145-151.
 93. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939-944.
 94. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*. 1997;27(5):450-456.
 95. Ramos A, De Higes EB. Tabaquismo y tratamiento integral de la EPOC. *Rev Prev Tab*. 2012;14(3):125-126.
 96. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med*. 1991;12(4):669-679.
 97. Torrecilla-García M, Barrueco M, Jiménez-Ruiz CA, Hernández-Mézquita MA, Plaza-Martín MD, González-Bustos M. Ayudar al fumador. Tratar el tabaquismo. *MEDIFAM*. 2001;11:194-206.
 98. Christen AG. The impact of tobacco use and cessation on oral and dental diseases and conditions. *Am J Med*. 1992;93(1):25-31.
 99. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the *Helicobacter pylori* era. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(8):843-853.
 100. Novello AC. Surgeon General's report on the hGuardar y agregar nuevahealth benefits of smoking cessation. *Public Health Rep*. 1990;105(6):545-548.
 101. Drope J, Schluger N, Cahn Z, Hamill S, Islami F, Liber A, et al. *The Tobacco Atlas*. 1a ed. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies; 2018.
 102. Gutiérrez-Abejón E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espejel P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalón MT, Martín-Sobrino N. Original: Impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. *Med Clin*. 2015;145(10):1-6.
 103. Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(3):97-102.
 104. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2009: consecución de ambientes libres de humo de tabaco. Ginebra: WHO; 2009.
 105. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud [Internet]. España 2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [actualizado 26 jun 2018; citado 9 sept 2018]. Disponible en:
https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&secc=1254736195650&idp=1254735573175

106. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011-12 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013 [actualizado 13 mar 2013; citado 9 sept 2018]. Disponible en https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&secc=1254736194721&idp=1254735573175
107. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2014 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [actualizado 21 oct 2015; citado 9 sept 2018]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176784&menu=resultados&idp=1254735573175
108. Córdoba García R. Prevalencia y mortalidad por tabaco en España. 2015;145(12):532-533.
109. Segura A, Marrugat J. Epidemiología cardiovascular. en: López-Farré, A Macaya C, editores. Libro de salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. 1ª ed. Madrid: Editorial Nerea; 2009. p.101-110.
110. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Clasificación Internacional de Enfermedades - 10.ª Revisión Modificación Clínica. 2ª ed. Madrid: NIPO MSSSI; 2018.
111. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte Año 2017 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [actualizado 19 dic 2018; citado 1 ene 2019]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&enu=ultiDatos&idp=1254735573175
112. Cénarro A, Civeira F, Escoda L, Escoda-Royo L, García-Sánchez N, Pérez-Trullén A, Pocoví M. Placa de ateroma. Fisiopatología y prevención de la enfermedad coronaria. 1ª ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2006.
113. Ponte CI, Arocha I, Isea-Pérez J, Gómez-Mancebo JR, Ablan F, Colán-Párraga J, Machado L, Feijoolglesias J, Marulanda M. Subclinical atherosclerosis: Definition, prognostic significance and imagiologic detectio. *Avances Cardiol.* 2014;34(Supl 2):36-43.
114. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951;41(3):279-281.
115. O'Donnell CJ ER. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310.
116. The ARIC investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *The ARIC investigators. Am J Epidemiol.* 1989;129(4):687-692.
117. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2002;156(9):871-881.
118. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibañez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study--design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* [Internet]. 2012 [citado 22 jul 2014];12:45. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-45>
119. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, Wilson PW. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290(7):891-897.

120. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290(7):898-904.
121. Doron D MM. Marcadores cardiacos y riesgo cardiovascular. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(2):133-141.
122. Mateos-Cáceres P. Marcadores sanguíneos utilizados en el diagnóstico y pronóstico del riesgo cardiovascular. en: López-Farré, A Macaya C, editores. Libro de salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. 1ª ed. Madrid: Editorial Nerea; 2009. p.231-240.
123. Cheng S, Fernandes VRS, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JAC. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(3):191-198.
124. Lieb W, Xanthakis V, Sullivan LM, Aragam J, Pencina MJ, Larson MG, et al. Longitudinal tracking of left ventricular mass over the adult life course: clinical correlates of short- and long-term change in the framingham offspring study. *Circulation*. 2009;119(24):3085-3092.
125. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-146.
126. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-37.
127. Gebhard C, Stähli BE, Gebhard CE, Tasnady H, Zihler D, Wischnowsky MB, et al. Age- and gender-dependent left ventricular remodeling. *Echocardiography*. 2013;30(10):1143-1150.
128. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Massaro J, Aragam J, et al. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(6):570-578.
129. Yoneyama K, Gjesdal O, Choi E, Wu CO, Hundley WG, Gomes AS, et al. Age, sex, and hypertension-related remodeling influences left ventricular torsion assessed by tagged cardiac magnetic resonance in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(21):2481-2490.
130. Health, United States, 2014: With Special Feature on Adults Aged 55–64. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2015.
131. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016;102(11):825-831.
132. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. 1ª ed. Bruselas: European Heart Network; 2017.
133. Mosendane T, Raal FJ. Shift work and its effects on the cardiovascular system. 2008;19(4):210-215.
134. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(2):96-108.
135. Carrasco-Garrido P, de Miguel-Diez J, Rejas-Gutierrez J, Martin-Centeno A, Gobartt-Vazquez E, Hernandez-Barrera V, et al. Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective. *BMC Pulm Med*. [Internet]. 2009 [citado 22 jul 2014];9:2. Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-9-2>

136. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Kinch SH, Kanh HA. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease; the second report of the combined experience of the albany, ny. And framingham, mass. Studies. JAMA. 1964;190(1):886-890.
137. Mainali P, Pant S, Rodriguez AP, Deshmukh A, Mehta JL. Tobacco and cardiovascular health. Cardiovasc Toxicol. 2015;15(2):107-116.
138. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation. 1993;88(5 Pt 1):2149-2155.
139. López V, García JC. Tabaco y enfermedades cardiovasculares. Adicciones. 2004;16(supl.2):101-113.
140. Roerecke M, Rehm J. Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. [Internet]. 2014 [citado 22 jul 2015];1(1):e000135. Disponible en: <https://openheart.bmj.com/content/1/1/e000135>
141. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. BMC Med. [Internet]. 2014 [citado 22 jul 2015];12:182. Diponible en: <https://bmcmecicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0182-6>
142. Roerecke M, Rehm J. Cause-specific mortality risk in alcohol use disorder treatment patients: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2014;43(3):906-909.
143. Rehm J, Roerecke M. Cardiovascular effects of alcohol consumption. Trends Cardiovasc Med. 2017;27(8):534-538.
144. Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and Immediate Risk of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. Circulation. 2016;133(10):979-987.
145. Leong DP, Smyth A, Teo KK, McKee M, Rangarajan S, Pais P, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. Circulation. 2014;130(5):390-398.
146. O'Keefe EL, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Alcohol and CV Health: Jekyll and Hyde J-Curves. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(1):68-75.
147. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med. 2007;357(24):2329-2337.
148. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. Diabetes Care. 2006;29(7):1697-1709.
149. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH, American Heart Association, Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2005;113(6):898-918.
150. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2001;162(16):1867-1872.

151. Zhu S, Heshka S, Wang Z, Shen W, Allison DB, Ross R, et al. Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obes Res.* 2004;12(4):633-645.
152. Dimitriadis K, Tsioufis C, Mazaraki A, Liatakis I, Koutra E, Kordalis A, et al. Waist circumference compared with other obesity parameters as determinants of coronary artery disease in essential hypertension: a 6-year follow-up study. *Hypertens Res.* 2016;39(6):475-489.
153. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-1913.
154. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. 2007;50(9):823-30
155. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation.* 1980;61(6):1183-1187.
156. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation.* 1980;61(6):1179-1182.
157. Abrams J, Vela BS, Coultas DB, Samaan SA, Malhotra D, Roche RJ. Coronary risk factors and their modification: lipids, smoking, hypertension, estrogen, and the elderly. *Curr Probl Cardiol.* 1995;20(8):533-610.
158. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA.* 2002;287(19):2570-2581.
159. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol.* 2005;4(4):198-203.
160. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA.* 1987;257:2170-1280.
161. Fernandez ML WD. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):1-5.
162. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-438.
163. Go G, Mani A. Low-density lipoprotein receptor (LDLR) family orchestrates cholesterol homeostasis. *Yale J Biol Med.* 2012;85(1):19-28.
164. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345-1361.
165. Gonzales JC, Gordts PL, Foley EM, Esko JD. Apolipoproteins E and AV mediate lipoprotein clearance by hepatic proteoglycans. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2742-2751.
166. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110(3):227-239.
167. 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):3143-3421.
168. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*. 2012;125(15):1905-1919.
169. Rye K, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res*. 2009;50(Supl):195-200.
170. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-374.
171. Steffen BT, Bielinski SJ, Decker PA, Berardi C, Larson NB, Pankow JS, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations are associated with greater levels of endothelial activation markers in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis participants. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):955-963.
172. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62(5):707-714.
173. Woudberg NJ, Goedecke JH, Blackhurst D, Frias M, James R, Opie LH, et al. Association between ethnicity and obesity with high-density lipoprotein (HDL) function and subclass distribution. *Lipids Health Dis*. 2016;15:92.
174. Huang S, Li J, Shearer GC, Lichtenstein AH, Zheng X, Wu Y, et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):905-912.
175. Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):999-1008.
176. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37(4):283-290.
177. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381.
178. Korakas E, Dimitriadis G, Raptis A, Lambadiari V. Dietary Composition and Cardiovascular Risk: A Mediator or a Bystander? *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 3 feb 2019];10(12):e1912. Disponible en: <http://www.mdpi.com/resolver?pii=nu10121912>
179. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16(11):761-770.
180. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* [internet]. 2013 [citado 22 jul 2015];346:f1378. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23558164>

181. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 [citado 22 jul 2015];347:f6879. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=24355537>
182. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110-2218.
183. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:3756750.
184. Sharalaya Z, Phelan D. Cardiac Risk of Extreme Exercise. *Sports Med Arthrosc Rev* [Internet]. 2019 [citado 22 jul 2019];27(1):e1-e7. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00132585-201903000-00006>
185. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F, Centers for Disease Control and Prevention, American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
186. Schmidt EP, Kuebler WM, Lee WL, Downey GP. Adhesion Molecules: Master Controllers of the Circulatory System. *Compr Physiol*. 2016;6(2):945-973.
187. Nieswandt B, Pleines I, Bender M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Supl 1):92-104.
188. Cavallaro U, Dejana E. Adhesion molecule signalling: not always a sticky business. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(3):189-197.
189. Schmidt EP, Lee WL, Zemans RL, Yamashita C, Downey GP. On, around, and through: neutrophil-endothelial interactions in innate immunity. *Physiology (Bethesda)*. 2011;26(5):334-347.
190. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, Boffil V, Cordero G, Hernández A, et al. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(02):137-144.
191. Wessel F, Winderlich M, Holm M, Frye M, Rivera-Galdos R, Vockel M, et al. Leukocyte extravasation and vascular permeability are each controlled in vivo by different tyrosine residues of VE-cadherin. *Nat Immunol*. 2014;15(3):223-230.
192. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9286):971-976.
193. García-Moll X KJ. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Cubana Med*. 2000;39(2):120-140.
194. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987;4(258):1183-1186.
195. Carbayo Herencia JA, Simarro Rueda M, Artigao Ródenas LM, Divisón Garrote JA, Caldevilla Bernardo D, Ponce García I, Sanchis Domènech C. Relationship between inflammation marker and all-cause and cardiovascular mortality in a prospective cohort study. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(2):56-62.

196. Toros Xavier H, Castellanos R, Fernández-Britto JE. Fibrinogen and cardiovascular thrombotic risk: Some reflexions. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2005;24(3):1-17.
197. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(7):780-788.
198. Lowe GD, Drummond MM, Forbes CD, Barbenel JC. Increased blood viscosity in young women using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(7):840-842.
199. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J.* 1979;20(1):153-156.
200. García-Moll X KJ. Ischemic cardiopathy: inflammation markers and the cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52(11):990-1003.
201. Yeh ET, Palusinski RP. C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen. *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5(2):101-105.
202. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R Sr, O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1(2):92-97.
203. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Eng J Med.* 1997;336(14):973-979.
204. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. *Circulation.* 2004;110(25):572-576.
205. Sabán-Ruiz J, Fernández E, Fabregate M, Fabregate R. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular: Control global del riesgo cardiometabólico. en: Sabán-Ruiz J, editor. *Control Global del riesgo cardiometabólico.* 1a ed. Madrid: Díaz de Santos; 2012. p. 30-80.
206. Huang R, Abdelmoneim SS, Nholo LF, Basu R, Basu A, Mulvagh SL. Relationship between glycosylated hemoglobin A1c and coronary flow reserve in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):445-453.
207. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* [Internet]. 2015 [citado 24 feb 2016];14:6. Disponible en: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-14-6>
208. Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about?. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(47-48):745-456.
209. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1-12.
210. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(1):76-84.
211. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjaerg-Hansen A, European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2844-2853.

212. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(6):634-642.
213. Ruiz N, Castillo V, Colina F, Espinoza M, Leal U, Gonzalez JC. Cardiovascular risk factors and apolipoproteic profile in a group of adults treated in a public health center in Carabobo state, Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(2):24-55.
214. Siniawski D, Masson W, Bluro I, Sorroche P, Scordo W, Krauss J. Niveles plasmáticos de apolipoproteínas en una población saludable de la Argentina: implicaciones en prevención cardiovascular. *Rev argent cardio*. 2010;78(2):123-128.
215. López-Farré A, Macaya C. Cómo se forma un trombo en las arterias coronarias y su prevención por Aspirina. en: López-Farré A, Macaya C, editores. Libro de salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. 1ª ed. Madrid (España): Editorial Nerea; 2009. p.269-277.
216. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863-868.
217. Anderson DO, Ferris BG. Role of tobacco smoking in the causation of chronic respiratory disease. *N Engl J Med*. 1962;267:787-794.
218. Kohansal R, Martínez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
219. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
220. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016;382(2):240-244.
221. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14-23.
222. Zubair T, Abbasi A, Khan OA, Amer E. Role of passive smoking in non-smoking related chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(9):1310-1315.
223. Ukawa S, Tamakoshi A, Yatsuya H, Yamagishi K, Ando M, Iso H. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease mortality: findings from the Japan collaborative cohort study. *Int J Public Health*. 2017;62(4):489-494.
224. Jordan RE, Cheng KK, Miller MR, Adab P. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England. *BMJ Open* [Internet]. 2011 [citado 24 feb 2016];1(2):e000153. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=22021874>
225. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751-757.
226. Aubry MC, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking related lung diseases. *Clin Chest Med*. 2000;21(1):11-35.

227. Puerto-Nevaldo L, Pérez-Rial S, Girón-Martínez A, Peces-Barba G. Papel de la inflamación en la etiopatogenia de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(supl 11):2-7.
228. Enami S, Hoffmann MR, Colussi AJ. Acidity enhances the formation of a persistent ozonide at aqueous ascorbate/ozone gas interfaces. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(21):7365-7369.
229. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50-60.
230. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet*. 1980;1(8159):66-68.
231. Krieg AM, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev*. 2007;220:251-269.
232. Parker LC, Prince LR, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):199-207.
233. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. [Role of toll-like receptors in respiratory diseases]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(3):135-142.
234. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):823-835.
235. Lee S, Goswami S, Grudo A, Song L, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med*. 2007;13(5):567-569.
236. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1375-1381.
237. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghé B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):105-110.
238. Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(3):339-340.
239. van der Strate, Barry W. A., Postma DS, Brandsma C, Melgert BN, Luinge MA, Geerlings M, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: A role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):751-758.
240. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, Mitchell JD, Cosgrove GP, Brown KK, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):590-596.
241. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir Res* [Internet]. 2006 [citado 24 feb 2016];7(1):53. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-7-53>
242. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. *Chest*. 2005;128(5):3191-3197.
243. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211-1218.

244. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-580.
245. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-1276.
246. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(2):347-360.
247. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-580.
248. Moermans C, Heinen V, Nguyen M, Henket M, Sele J, Manise M, et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. *Cytokine*. 2011;56(2):298-304.
249. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-1940.
250. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Campo F, Galdiz JB, et al. Normativa sobre la espirometría. 2013;49(9):369-412.
251. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117(1):1146-1161.
252. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118(1):656-664.
253. Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1011-1018.
254. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Catalán Serra P, Román Sánchez P. Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC. *Rev Clin Esp*. 2011;2(Supl):3-12.
255. Cimas J, Pérez-Fernández J. Técnica e interpretación de espirometría en Atención Primaria. Programa de formación. 1ª ed. Asturias: samfyc; 2011.
256. Romero de Ávila G, González-Rey J, Rodríguez-Estévez C, Timiraos R, Molina-Blanco MA, Galego-Riádigo MI, et al. Las 4 reglas de la espirometría. 2013;20(1):7-50.
257. Viejo JL, Herrero J, Rodriguez L, Serrano MS, Viejo A. Espirometrías en Atención Primaria. 1ª ed. Barcelona: Lexic S.L; 2011.
258. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 [citado 24 feb 2016];191(7):e4-e27. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201501-0044ST?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed
259. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):128-149.

260. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365.
261. Peces-Barba G, Albert Barberà J, Agustí À, Casanova C, Casas A, Luis Izquierdo J, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(5):271-281.
262. Aggarwal AN, Agarwal R. The new ATS/ERS guidelines for assessing the spirometric severity of restrictive lung disease differ from previous standards. *Respirology*. 2007;12(5):759-762.
263. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-1648.
264. Rodriguez J, Jiang R, Johnson WC, MacKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function, and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2010;16(4):201-210.
265. Mirabelli MC, Preisser JS, Loehr LR, Agarwal SK, Barr RG, Couper DJ, et al. Lung function decline over 25 years of follow-up among black and white adults in the ARIC study cohort. *Respir Med*. 2016;113(1):57-64.
266. Morris JF, Temple W. Spirometric "lung age" estimation for motivating smoking cessation. *Prev Med*. 1985;14(5):655-662.
267. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;336(7644):598-600.
268. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Rège-Walther M, Camain J, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [citado 24 feb 2016];12:CD004705. Dipobible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004705.pub4/full>
269. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
270. Ponte CI, Arocha I, Isea-Pérez J, Gómez-Mancebo JR, Ablan F, Colán-Párraga J, et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *Avances Cardiol*. 2014;34(Supl 2):11-6.
271. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326(4):242-250.
272. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(9):1512-1531.
273. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integr*. 2002;40(9):394-405.
274. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):937-954.
275. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic Differences in Coronary Calcification The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2005;111(1):1313-1320.

276. Raggi P. Role of Coronary Calcium Screening in Preventive Cardiology. *Prev Cardiol.* 2003;6(4):214-217.
277. Raggi P. Coronary-calcium screening to improve risk stratification in primary prevention. *J La State Med Soc.* 2002;154(6):314-318.
278. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-832.
279. Bostrom KI. Cell differentiation in vascular calcification. *Z Kardiol.* 2000;89(supl 2):69-74.
280. Canfield AE, Doherty MJ, Wood AC, Farrington C, Ashton B, Begum N, Harvey B, Poole A, Grant ME, Boot-Handford RP. Role of pericytes in vascular calcification: a review. *Z Kardiol.* 2000;89(supl 2):20-27.
281. Franco G, Jaramillo S, de Fex JV, Sierra LM. Modelo predictivo de "score" de calcio alto en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. *Rev Col Cardiol.* 2007;14(6):359-368.
282. Schmermund A, Möhlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2003;21(4):521-534.
283. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(5):807-814.
284. Reaven PD, Sacks J. Coronary artery and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(2):379-385.
285. Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, Meisner C, Kuettnner A, Georg C, Ohnesorge B, Herdeg C, Claussen CD, Karsch KR. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1430-1435.
286. Ulzheimer S, Kalender WA. Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography. *Eur Radiol.* 2003;13(3):484-497.
287. Loscalzo J, Bonow RO, Jacobs AK. Coronary calcium screening and the American Heart Association news embargo. *Circulation.* 2004;110(23):3504-3505.
288. Hecht HS, Harman SM. Comparison of effectiveness of statin monotherapy versus statin and niacin combination therapy in primary prevention and effects on calcified plaque burden. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):348-351.
289. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(3):243-252.
290. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(20):1613-1622.
291. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2009;158(4):554-561.
292. López-Vareka MV, Jardim J, Schiavi E. Definición, epidemiología, factores de riesgo y patogenia. en: Montes de Oca M, editor. *Recomendaciones para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).* 1ª ed. Caracas: Alatax; 2011. p.5-10.

293. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
294. Rydén L, J. Grant P, D. Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Society for the Study of Diabetes. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):136-156.
295. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
296. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):8-96.
297. Vera-Remartínez E, Lázaro R, Granero S, Sánchez-Alcón D, Planelles M. Factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes de un centro penitenciario. 2018;92(1):1-12.
298. Fischbach F, Dunning M. A manual of laboratory and diagnostic test. 9ª ed. China: Wolters Kluwer Health; 2015.
299. 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):2486-2497.
300. Cedeno-Morales R, Castellanos-González M, Benet-Rodríguez M, Mass-Sosa L, Mora-Hernández C, Arada-Arias J. Indicadores antropométricos para determinar la obesidad, y sus relaciones con el riesgo cardiometabólico. 2015;5(1):12-23.
301. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim H. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 4 oct 2018];12(2):e0172666. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206834>
302. Villaverde Royo MV, Marín Izaguerri MP, Requeno Jarabo MN, Val Esco L, Coronas Mateos S, Córdoba-García R. Impact of the smoke-free legislation on the prevalence and referred time exposure to the environmental tobacco smoke in Zaragoza. 2012;44(10):603-610.
303. de Oliveira Fontes Gasperin, Lizia, Neuberger M, Tichy A, Moshammer H. Cross-sectional association between cigarette smoking and abdominal obesity among Austrian bank employees. *BMJ Open* [Internet]. 2014 [citado 24 feb 2016];4(7):e004899. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/lookup?view=long&pmid=25079922>
304. Jiménez-Ruiz CA, Riesco-Miranda JA, Altet-Gómez N, Costa-Miñana JS, Lorza-Blasco JJ, Ruiz-Manzano J, et al. Impact of legislation on passive smoking in Spain. *Respiration*. 2014;87(3):190-195
305. Zhang J, Lin XF, Bai CX. Comparison of clinical features between non-smokers with COPD and smokers with COPD: a retrospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:57-63.
306. Godycki-Cwirko M, Panasiuk L, Brotons C, Bulc M, Zakowska I. Perception of preventive care and readiness for lifestyle change in rural and urban patients in Poland: a questionnaire study. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(4):732-738.

307. Wang J, Sun W, Wells GA, Li Z, Li T, Wu J, et al. Differences in prevalence of hypertension and associated risk factors in urban and rural residents of the northeastern region of the People's Republic of China: A cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado 30 ene 2019];13(4):e0195340. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195340>
308. Kang J, Song Y. Association between cotinine-verified smoking status and metabolic syndrome: analyses of Korean National Health and Nutrition Examination Surveys 2008-2010. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13(3):140-148.
309. Taype-Rondan A, Bernabe-Ortiz A, Alvarado GF, Gilman RH, Smeeth L, Miranda JJ. Smoking and heavy drinking patterns in rural, urban and rural-to-urban migrants: the PERU MIGRANT Study. *BMC Public Health* [Internet]. 2017 [citado 4 mar 2018];17(1):165. Disponible en: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4080-7>
310. Liu Y, Gao J, Shou J, Xia H, Shen Y, Zhu S, et al. The Prevalence of Cigarette Smoking Among Rural-to-Urban Migrants in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Subst Use Misuse*. 2016;51(2):206-215.
311. Wagner J, Naranjo D, Khun T, Seng S, Horn IS, Suttiratana SC, et al. Diabetes and cardiometabolic risk factors in Cambodia: Results from two screening studies. *J Diabetes*. 2018;10(2):148-157.
312. Henley SJ, Anderson RN, Thomas CC, Massetti GM, Peaker B, Richardson LC. Invasive Cancer Incidence, 2004-2013, and Deaths, 2006-2015, in Nonmetropolitan and Metropolitan Counties - United States. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(14):1-13.
313. Brathwaite R, Addo J, Kunst AE, Agyemang C, Owusu-Dabo E, de-Graft Aikins A, et al. Smoking prevalence differs by location of residence among Ghanaians in Africa and Europe: The RODAM study. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 12 jun 2018];12(5):e0177291. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177291>
314. Prabhakaran D, Roy A, Praveen PA, Ramakrishnan L, Gupta R, Amarchand R, et al. 20-Year Trend of CVD Risk Factors: Urban and Rural National Capital Region of India. *Glob Heart*. 2017;12(3):209-217.
315. Matthews KA, Croft JB, Liu Y, Lu H, Kanny D, Wheaton AG, et al. Health-Related Behaviors by Urban-Rural County Classification - United States, 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(5):1-8.
316. Htet AS, Bjertness MB, Sherpa LY, Kjøllesdal MK, Oo WM, Meyer HE, et al. Urban-rural differences in the prevalence of non-communicable diseases risk factors among 25-74 years old citizens in Yangon Region, Myanmar: a cross sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];16(1):1225. Disponible en: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3882-3>
317. Roberts ME, Doogan NJ, Kurti AN, Redner R, Gaalema DE, Stanton CA, et al. Rural tobacco use across the United States: How rural and urban areas differ, broken down by census regions and divisions. *Health Place*. 2016;39:153-159.
318. Oyebode O, Pape UJ, Laverty AA, Lee JT, Bhan N, Millett C. Rural, urban and migrant differences in non-communicable disease risk-factors in middle income countries: a cross-sectional study of WHO-SAGE data. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 12 jun 2018];10(4):e0122747. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122747>
319. Liu L, Edland S, Myers MG, Hofstetter CR, Al-Delaimy WK. Smoking prevalence in urban and rural populations: findings from California between 2001 and 2012. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2016;42(2):152-161.

320. Oommen AM, Abraham VJ, George K, Jose VJ. Rising trend of cardiovascular risk factors between 1991-1994 and 2010-2012: A repeat cross sectional survey in urban and rural Vellore. *Indian Heart J.* 2016;68(3):263-269.
321. Kodaman N, Aldrich MC, Sobota R, Asselbergs FW, Poku KA, Brown NJ, et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Ghana during the Rural-to-Urban Transition: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];11(10):e0162753. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162753>
322. Zhi K, Huang J, Deng S, Chen Y, Vaughn MG, Qian Z. Decreased smoking initiation among male youths in China: an urban-rural comparison. *Int J Public Health.* 2016;61(4):417-25.
323. Mi T, Sun S, Du Y, Guo S, Cong L, Cao M, et al. Differences in the distribution of risk factors for stroke among the high-risk population in urban and rural areas of Eastern China. *Brain Behav* [Internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];6(5):e00461. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/brb3.461>
324. Lindroth M, Lundqvist R, Lilja M, Eliasson M. Cardiovascular risk factors differ between rural and urban Sweden: the 2009 Northern Sweden MONICA cohort. *BMC Public Health* [Internet]. 2014 [citado 12 jun 2018];14:825. Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-14-825>
325. Corbatón-Anchuelo A, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Vega-Quiroga S, Ibarra-Rueda JM, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, adiponectin, and cardiovascular risk in Spain (the Segovia study): impact of consensus societies criteria. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(5):309-318.
326. Doogan NJ, Roberts ME, Wewers ME, Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, et al. A growing geographic disparity: Rural and urban cigarette smoking trends in the United States. *Prev Med.* 2017;104:79-85.
327. Pesko MF, Roberts AMT. Adolescent Tobacco Use in Urban Versus Rural Areas of the United States: The Influence of Tobacco Control Policy Environments. *J Adolesc Health.* 2017;61(1):70-76.
328. García-Díaz V, Fernández-Feito A, Arias L, Lana A. Tobacco and alcohol consumption according to workday in Spain. 2015;29(5):364-369.
329. Romano A, Vigna L, Belluigi V, Conti DM, Barberi CE, Tomaino L, et al. Shift work and serum 25-OH vitamin D status among factory workers in Northern Italy: Cross-sectional study. *Chronobiol Int.* 2015;32(6):842-847.
330. García-Díaz V, Fernández-Feito A, Arias L, Lana A. Consumo de tabaco y alcohol según la jornada laboral en España. *Gac Sanit.* 2015;29(5):364-369.
331. Buchvold HV, Pallesen S, Øyane NMF, Bjorvatn B. Associations between night work and BMI, alcohol, smoking, caffeine and exercise--a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [citado 12 jun 2018];15:1112. Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-2470-2>
332. Lu L, Wang C, Tsai I-, Hung W, Yu T, Wu C, et al. Relationship between shift work and peripheral total and differential leukocyte counts in Chinese steel workers. *J Occup Health.* 2016;58(1):81-88.
333. Ramin C, Devore EE, Wang W, Pierre-Paul J, Wegrzyn LR, Schernhammer ES. Night shift work at specific age ranges and chronic disease risk factors. *Occup Environ Med.* 2015;72(2):100-107.

334. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 [citado 12 jun 2018];345:e4800. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e4800.long>
335. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(2):103-108.
336. Fatima F, Fatima S, Noor MM, Abbasi MA, Jadoon RJ, Sohail M, et al. Comparison of Peak Expiratory Flow Rate and Lipid Profile in Asymptomatic Smokers and Non-Smokers. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):55-60.
337. Shahbazi S, Arif AA, Portwood SG, Thompson ME. Risk factors of smoking among health care professionals. *J Prim Care Community Health*. 2014;5(4):228-233.
338. Angrave D, Charlwood A, Wooden M. Working time and cigarette smoking: evidence from Australia and the United Kingdom. *Soc Sci Med*. 2014;112:72-79.
339. Wang A, Arah OA, Kauhanen J, Krause N. Shift work and 20-year incidence of acute myocardial infarction: results from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Occup Environ Med*. 2016;73(9):588-594.
340. Zhang L, Narayanan K, Suryadevara V, Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Occupation and risk of sudden death in a United States community: a case-control analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [citado 12 jun 2018];5(12):e009413. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26685031>
341. Torén K, Schiöler L, Giang WK, Novak M, Söderberg M, Rosengren A. A longitudinal general population-based study of job strain and risk for coronary heart disease and stroke in Swedish men. *BMJ Open* [Internet]. 2014 [citado 12 jun 2018];4(3):e004355. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/4/3/e004355>
342. Strate LL, Singh P, Boylan MR, Piawah S, Cao Y, Chan AT. A Prospective Study of Alcohol Consumption and Smoking and the Risk of Major Gastrointestinal Bleeding in Men. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];11(11):e0165278. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165278>
343. Xu X, Bishop EE, Kennedy SM, Simpson SA, Pechacek TF. Annual healthcare spending attributable to cigarette smoking: an update. *Am J Prev Med*. 2015;48(3):326-333.
344. Cheng E, Burrows R, Correa P, Güichapani CG, Blanco E, Gahagan S. Light smoking is associated with metabolic syndrome risk factors in Chilean young adults. *Acta Diabetol*. 2019;56(4):473-479.
345. McEvoy JW, Nasir K, DeFilippis AP, Lima JAC, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1002-1010.
346. Nadruz W, Gonçalves A, Claggett B, Querejeta Roca G, Shah AM, Cheng S, et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):629-637.
347. Ukert B. The short- and long-run effects of smoking cessation on alcohol consumption. *Int J Health Econ Manag*. 2017;17(4):495-519.
348. Hertling I, Ramskogler K, Dvorak A, Klingler A, Saletu-Zyhlarz G, Schoberberger R, et al. Craving and other characteristics of the comorbidity of alcohol and nicotine dependence. *Eur Psychiatry*. 2005;20(5-6):442-450.

349. John U, Meyer C, Rumpf H, Hapke U. Probabilities of alcohol high-risk drinking, abuse or dependence estimated on grounds of tobacco smoking and nicotine dependence. *Addiction*. 2003;98(6):805-814.
350. Dermody SS, Tidey JW, Denlinger RL, Pacek LR, al'Absi M, Drobes DJ, et al. The Impact of Smoking Very Low Nicotine Content Cigarettes on Alcohol Use. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(3):606-615.
351. Whitfield JB, Heath AC, Madden PAF, Landers JG, Martin NG. EFFECTS OF HIGH ALCOHOL INTAKE, ALCOHOL-RELATED SYMPTOMS, AND SMOKING ON MORTALITY. *Addiction*. 2018;113(1):158-166.
352. Kianoush S, Bittencourt MS, Lotufo PA, Bensenor IM, Jones SR, DeFilippis AP, et al. Association Between Smoking and Serum GlycA and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2017 [citado 24 mar 2018];6(8):e006545. Disponible en: http://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.117.006545?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
353. Keith RJ, Al Rifai M, Carruba C, De Jarnett N, McEvoy JW, Bhatnagar A, et al. Tobacco Use, Insulin Resistance, and Risk of Type 2 Diabetes: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One [Internet]*. 2016 [citado 12 jun 2018];11(6):e0157592. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157592>
354. Palmu R, Partonen T, Suominen K, Vuola J, Isometsä E. Alcohol use and smoking in burn patients at the Helsinki Burn Center. *Burns*. 2018;44(1):158-67.
355. Martínez E, Saldarriaga L. Smoking and lifestyle in an urban population. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2011;29(2):163-169.
356. Nadruz W, Claggett B, Gonçalves A, Querejeta-Roca G, Fernandes-Silva MM, Shah AM, et al. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2016 [citado 12 jun 2018];9(9):e004950. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCIMAGING.116.004950?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
357. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res*. 2017;38(2):219-241.
358. Wakabayashi I. Smoking and lipid-related indices in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2014;31(7):868-878.
359. Al Rifai M, DeFilippis AP, McEvoy JW, Hall ME, Acien AN, Jones MR, et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2017;258:119-130.
360. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284-2291.
361. Recio-Rodriguez JI, Gomez-Marcos MA, Martin-Cantera C, Patino Alonso MC, Ibañez-Jalon E, Melguizo-Bejar A, et al. Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study [internet]. 2013 [citado 12 jun 2018]:13:109. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-13-109>
362. Munafò MR, Tilling K, Ben-Shlomo Y. Smoking status and body mass index: a longitudinal study. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(6):765-771.

363. Li G, Wang H, Wang K, Wang W, Dong F, Qian Y, et al. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. [Internet]. 2017 [citado 27 jul 2018];17(1):797. Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4802-x>
364. Aubin H, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 [citado 12 jun 2018];345:e4439. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e4439.long>
365. Krukowski RA, Bursac Z, Little MA, Klesges RC. The Relationship between Body Mass Index and Post-Cessation Weight Gain in the Year after Quitting Smoking: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];11(3): e0151290. Disponible: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151290>
366. Ben Taleb Z, Ward KD, Asfar T, Jaber R, Bahelah R, Maziak W. Smoking Cessation and Changes in Body Mass Index: Findings From the First Randomized Cessation Trial in a Low-Income Country Setting. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(3):351-356.
367. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RP, Kobold AC, et al. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Med* [Internet]. 2013 [citado 24 fev 2016];11:195. Disponible en: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-195>
368. Lee JY, Kim HC, Kim C, Park K, Ahn SV, Kang DR, et al. Underweight and mortality. *Public Health Nutr*. 2016;19(10):1751-1756.
369. Shoemaker ML, White MC, Hawkins NA, Hayes NS. Prevalence of Smoking and Obesity Among U.S. Cancer Survivors: Estimates From the National Health Interview Survey, 2008-2012. *Oncol Nurs Forum*. 2016;43(4):436-441.
370. Hallit S, Zoghbi M, Hallit R, Youssef L, Costantine R, Kheir N, et al. Effect of exclusive cigarette smoking and in combination with waterpipe smoking on lipoproteins. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(4):269-275.
371. Lu L, Mackay DF, Newby DE, Pell JP. Association between salivary cotinine and cardiovascular biomarkers among nonsmokers and current smokers: cross-sectional study of 10,081 participants. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(6):703-710.
372. Calo WA, Ortiz AP, Suárez E, Guzmán M, Pérez CM, Pérez CM. Association of cigarette smoking and metabolic syndrome in a Puerto Rican adult population. *J Immigr Minor Health*. 2013;15(4):810-816.
373. Zatu MC, Van Rooyen JM, Schutte AE. Smoking and vascular dysfunction in Africans and Caucasians from South Africa. *Cardiovasc J Afr*. 2010;22(1):18-24.
374. Watanabe T, Tsujino I, Konno S, Ito YM, Takashina C, Sato T, et al. Association between Smoking Status and Obesity in a Nationwide Survey of Japanese Adults. *PLoS One* [internet]. 2016 [citado 12 jun 2018];11(3):e0148926. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0148926>
375. Kafadar D, Dogan FG, Oren MM, Ayca B, Okuyan E. Association of sociodemographic profile, dyslipidemias, and obesity in smoker, former smoker, and nonsmoker patients with coronary artery disease. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(9):1190-1197.
376. Alomari MA, Al-Sheyab NA. Cigarette smoking lowers blood pressure in adolescents: the Irbid-TRY. *Inhal Toxicol*. 2016;28(3):140-144.

377. Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M, DeFilippis AP, Bittencourt MS, Duncan BB, et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELSA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health). *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 [citado 12 jun 2018];6(6):e005088. Disponible en: http://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.005088?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
378. Travier N, Agudo A, May AM, Gonzalez C, Luan J, Besson H, et al. Smoking and body fatness measurements: a cross-sectional analysis in the EPIC-PANACEA study. *Prev Med*. 2009;49(5):365-373.
379. García Álvarez A, Serra-Majem L, Castell C, Ribas-Barba L, Méndez MA. Trends in the association between smoking history and general/central obesity in Catalonia, Spain (1992-2003). *Nutr Hosp*. 2017;34(1):102-110.
380. Clair C, Chiolero A, Faeh D, Cornuz J, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Dose-dependent positive association between cigarette smoking, abdominal obesity and body fat: cross-sectional data from a population-based survey. *BMC Public Health* [Internet]. 2011 [citado 2 jul 2017];11:23. Disponible en: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-23>
381. Pekgor S, Duran C, Marakoglu K, Solak I, Pekgor A, Eryilmaz MA. The effects of smoking cessation on visceral adiposity index levels. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(6):743-751.
382. Wakabayashi I. Relationship between smoking and metabolic syndrome in men with diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(1):70-88.
383. Rodriguez-Martin A, Novalbos Ruiz JP, Martinez Nieto JM, Escobar Jimenez L. Life-style factors associated with overweight and obesity among Spanish adults. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):144-151.
384. Hayase T, Ayaori M, Sato H, Tanaka N, Ohashi K, Uto-Kondo H, et al. Impact of low-and high-density lipoprotein cholesterol levels on carotid intima-media thickness differs by smoking status in middle-aged men. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(7):664-672.
385. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette Smoking, Nicotine, and Body Weight. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):164-168.
386. Kim BJ, Han JM, Kang JG, Kim BS, Kang JH. Association between cotinine-verified smoking status and hypertension in 167,868 Korean adults. *Blood Press*. 2017;26(5):303-310.
387. Thuy AB, Blizzard L, Schmidt MD, Luc PH, Granger RH, Dwyer T. The association between smoking and hypertension in a population-based sample of Vietnamese men. *J Hypertens*. 2010;28(2):245-250.
388. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Khan AN, Shaw LJ, et al. Mortality rates in smokers and nonsmokers in the presence or absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):1037-1045.
389. Kim S, Choe J. Association between smoking and serum uric acid in Korean population. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado 24 jun 2019];98(7):e14507. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=30762781>
390. Li H, Tong W, Wang A, Lin Z, Zhang Y. Effects of cigarette smoking on blood pressure stratified by BMI in Mongolian population, China. *Blood Press*. 2010;19(2):92-97.
391. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Jacobs DR. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension*. 2001;37(2):194-198.

392. Linneberg A, Jacobsen RK, Skaaby T, Taylor AE, Fluharty ME, Jeppesen JL, et al. Effect of Smoking on Blood Pressure and Resting Heart Rate: A Mendelian Randomisation Meta-Analysis in the CARTA Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):832-841.
393. Yano Y, Hoshida S, Shimada K, Kario K. The impact of cigarette smoking on 24-hour blood pressure, inflammatory and hemostatic activity, and cardiovascular risk in Japanese hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(4):234-240.
394. Dong-Qing Z, Chang-Quan H, Yan-Ling Z, Bi-Rong D, Qing-Xiu L. Cigarette smoking is associated with increased diastolic blood pressure among Chinese nonagenarians/centenarians. *Blood Press*. 2014;23(3):168-173.
395. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc Med*. 2016;21(5):422-428.
396. Ekanem US, Opara DC, Akwaowo CD. High blood pressure in a semi-urban community in south-south Nigeria: a community-based study. *Afr Health Sci*. 2013;13(1):56-61.
397. Hong D, Cho SH, Park SJ, Kim SY, Park SB. Hair mercury level in smokers and its influence on blood pressure and lipid metabolism. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2013;36(1):103-107.
398. Ohta Y, Kawano Y, Hayashi S, Iwashima Y, Yoshihara F, Nakamura S. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(6):510-513.
399. Jennings G, Parati G. Blood pressure up in a puff of smoke. *J Hypertens*. 2010;28(9):1806-1818.
400. Whelton SP, Blankstein R, Al-Mallah MH, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013;62(3):477-484.
401. Woodward M, Webster R, Murakami Y, Barzi F, Lam TH, Fang X, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):719-726.
402. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050.
403. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim J, Borer J. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015;128(3):219-228.
404. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29(10):1327-1424.
405. Scheerbaum M, Langenbach C, Scheerbaum P, Heidemann F, Rieß HC, Heigel H, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among 28,000 employees. *VASA*. 2017;46(3):203-210.
406. Tu M, Jepsen JR. Hypertension among Danish seafarers. *Int Marit Health*. 2016;67(4):196-204.
407. Loop MS, Howard G, de los Campos G, Al-Hamdan MZ, Safford MM, Levitan EB, et al. Heat Maps of Hypertension, Diabetes, and Smoking in the Continental US. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2017 [citado 7 jun 2018];10(1):e003350. Disponible en: http://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003350?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed

408. Bosu WK. The prevalence, awareness, and control of hypertension among workers in West Africa: a systematic review. *Glob Health Action* [Internet]. 2015 [citado 7 jun 2018];8(1):262-27. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/gha.v8.26227>
409. Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Yatsuya H. Synergistic and Non-synergistic Associations for Cigarette Smoking and Non-tobacco Risk Factors for Cardiovascular Disease Incidence in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(7):826-835.
410. Chakma T, Kavishwar A, Sharma RK, Rao PV. High prevalence of hypertension and its selected risk factors among adult tribal population in Central India. *Pathog Glob Health.* 2017;111(7):343-350.
411. Sohn K. Relationship of Smoking to Hypertension in a Developing Country. *Glob Heart.* 2018;13(4):285-292.
412. Huangfu X, Zhu Z, Zhong C, Bu X, Zhou Y, Tian Y, et al. Smoking, Hypertension, and Their Combined Effect on Ischemic Stroke Incidence: A Prospective Study among Inner Mongolians in China. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(12):2749-2754.
413. Lee K, Feng P, Chuang H, Wu S, Liu W, Chen K, et al. Trace Elements in Pleural Effusion Correlates with Smokers with Lung Cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2018;182(1):14-20.
414. Song J, Zha X, Li H, Guo R, Zhu Y, Wen Y. Analysis of Blood Glucose Distribution Characteristics and Its Risk Factors among a Health Examination Population in Wuhu (China). *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(4):392.
415. Akter S, Okazaki H, Kuwahara K, Miyamoto T, Murakami T, Shimizu C, et al. Smoking, Smoking Cessation, and the Risk of Type 2 Diabetes among Japanese Adults: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 7 jun 2018];10(7):e0132166. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132166>
416. Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(12):553-561.
417. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Transl Res.* 2017;184:101-107.
418. Popa SG, Moța M, Mihălțan FD, Popa A, Munteanu I, Moța E, et al. Associations of smoking with cardiometabolic profile and renal function in a Romanian population-based sample from the PREDATORR cross-sectional study. *Eur J Gen Pract.* 2017;23(1):164-170.
419. López-Zubizarreta M, Hernández-Mezquita MÁ, Miralles-García JM, Barrueco-Ferrero M. Tobacco and diabetes: clinical relevance and approach to smoking cessation in diabetic smokers. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(4):221-231.
420. Wang C, Wang Y, Wu J, Liu S, Zhu Y, Lv S, et al. Current Smoking Dose-Dependently Associated with Decreased β -Cell Function in Chinese Men without Diabetes. *J Diabetes Res* [Internet]. 2015 [citado 7 jun 2018];2015:841768. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2015/841768/>
421. Zhao X, Zhang HW, Zhang Y, Li S, Xu RX, Sun J, et al. Impact of Smoking Status on Lipoprotein Subfractions: Data from an Untreated Chinese Cohort. *Biomed Environ Sci.* 2017;30(4):235-243.
422. Peng K, Chen G, Liu C, Mu Y, Ye Z, Shi L, et al. Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: Results from the Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A lONgitudinal (REACTION) study. *J Diabetes.* 2018;10(5):408-418.

423. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(3):865-867.
424. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):509-515.
425. Jo J, Kimm H, Yun JE, Lee KJ, Jee SH. Cigarette smoking and serum bilirubin subtypes in healthy Korean men: the Korea Medical Institute study. *J Prev Med Public Health*. 2012;45(2):105-112.
426. Song Q, Wang B, Wang S, Zhang Y, Chen W. Lower serum levels of bilirubin in the newly diagnosed lung cancer patients: A case-control study in China. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(Supl 2):168-172.
427. Kim NH, Kim HC, Lee JY, Lee J, Suh I. Active and Passive Smoking and Serum Total Bilirubin in a Rural Korean Population. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(5):572-579.
428. Lim J, Kimm H, Jee SH. Combined effects of smoking and bilirubin levels on the risk of lung cancer in Korea: the severance cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 7 jun 2018];9(8):e103972. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0103972>
429. Apperley S, Park HY, Holmes DT, Man SFP, Tashkin D, Wise RA, et al. Serum Bilirubin and Disease Progression in Mild COPD. *Chest*. 2015;148(1):169-175.
430. O'Malley SS, Wu R, Mayne ST, Jatlow PI. Smoking cessation is followed by increases in serum bilirubin, an endogenous antioxidant associated with lower risk of lung cancer and cardiovascular disease. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(8):1145-1149.
431. Schwertner HA, Jackson WG, Tolani G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 1994;40(1):18-23.
432. Kimm H, Yun JE, Jo J, Jee SH. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women. *Stroke*. 2009;40(11):3422-3427.
433. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*. 2004;113(6):1776-1782.
434. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, Pietraforte D. Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*. 1998;352(2):165-174.
435. Wu TW, Fung KP, Wu J, Yang CC, Weisel RD. Antioxidation of human low density lipoprotein by unconjugated and conjugated bilirubins. *Biochem Pharmacol*. 1996;51(6):859-862.
436. Wu TW, Fung KP, Yang CC. Unconjugated bilirubin inhibits the oxidation of human low density lipoprotein better than Trolox. *Life Sci*. 1994;54(25):477.
437. Horsfall LJ, Rait G, Walters K, Swallow DM, Pereira SP, Nazareth I, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. *JAMA*. 2011;305(7):691-697.
438. Jiang D, Shi J, Yuan M, Duan X, Li L, Li Q. Levels of serum bilirubin in small cell lung cancer and non-small cell lung cancer patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018;64(6):71-76.
439. Curjuric I, Imboden M, Adam M, Bettchart RW, Gerbase MW, Künzli N, et al. Serum bilirubin is associated with lung function in a Swiss general population sample. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1278-1288.
440. Shiyovich A, Plakht Y, Gilutz H. Serum calcium levels independently predict in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(5):510-516.
441. Häglin LM, Törnkvist B, Bäckman LO. High serum phosphate and triglyceride levels in smoking women and men with CVD risk and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2014

- [citado 7 jun 2018];6(1):39. Disponible en: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-6-39>
442. Mao P, Zhang C, Tang L, Xian Y, Li Y, Wang W, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013;169(2):106-111.
443. Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and Cardiovascular Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(3):339-349.
444. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Association of Genetic Variants Related to Serum Calcium Levels With Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *JAMA.* 2017;318(4):371-380.
445. Kim H, Kim M, Park J, Lee Y, Park B. Higher Serum Calcium Levels Are Associated with Preclinical Peripheral Arterial Disease among the Apparently Healthy Individuals. *Korean J Fam Med.* 2018;39(5):279-283.
446. Sato H, Nagasawa T, Saito A, Miyazaki M. Risk of cardiovascular mortality predicted by the serum calcium level and calcification score at the initiation of dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):957-966.
447. Rohrmann S, Garmo H, Malmström H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, et al. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study. *Atherosclerosis.* 2016;251:85-93.
448. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Watanabe S. Impact of cigarette smoking on impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese men: The Saku Study. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):274-280.
449. Alkerwi A, Baydarlioglu B, Sauvageot N, Stranges S, Lemmens P, Shivappa N, et al. Smoking status is inversely associated with overall diet quality: Findings from the ORISCAV-LUX study. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1275-1282.
450. Najder A. Sense of Coherence, Smoking Status, Biochemical Cardiovascular Risk Factors and Body Mass in Blue Collar Workers-Short Report. *Am J Mens Health.* 2018;12(4):894-899.
451. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. 2007;30(6):1437-1441.
452. Xu M, Zhou Y, Xu B, Sun J, Wang T, Lu J, et al. Associations of smoking and alcohol consumption with impaired β -cell function in Chinese men. *J Diabetes.* 2016;8(3):434-441.
453. Oba S, Suzuki E, Yamamoto M, Horikawa Y, Nagata C, Takeda J. Active and passive exposure to tobacco smoke in relation to insulin sensitivity and pancreatic β -cell function in Japanese subjects. *Diabetes Metab.* 2015;41(2):160-167.
454. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(4):265-276.
455. Grøndahl MF, Bagger JJ, Lund A, Faurshou A, Rehfeld JF, Holst JJ, et al. Effects of Smoking Versus Nonsmoking on Postprandial Glucose Metabolism in Heavy Smokers Compared With Nonsmokers. *Diabetes Care.* 2018;41(6):1260-1267.
456. Soulimane S, Simon D, Herman WH, Lange C, Lee CM, Colagiuri S, et al. HbA1c, fasting and 2-hour plasma glucose in current-, ex-, and non-smokers: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;57(1):30-39.

457. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016;65(1):21-25.
458. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, Webb D, Seidu S, Tesfaye S, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2016 [citado 7 jul 2019];15(1):158. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0475-5>
459. Choi D, Jeon J, Lee SA, Han K, Park E, Jang S. Association between Smoking Behavior Patterns and Glycated Hemoglobin Levels in a General Population. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018 [citado 7 jul 2019];15(10):e2260. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/10/2260>
460. Clair C, Bitton A, Meigs JB, Rigotti NA. Relationships of cotinine and self-reported cigarette smoking with hemoglobin A1c in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2250-2255.
461. Tibuakuu M, Kamimura D, Kianoush S, DeFilippis AP, Al Rifai M, Reynolds LM, et al. The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 7 jun 2018];12(9):e0184914. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184914>
462. Opolot JO, Theron AJ, MacPhail P, Feldman C, Anderson R. Effect of smoking on acute phase reactants, stress hormone responses and vitamin C in pulmonary tuberculosis. *Afr Health Sci*. 2017;17(2):337-345.
463. Zhang R, Chen L, Cao L, Li K, Huang Y, Luan X, et al. Effects of smoking on the lower respiratory tract microbiome in mice. *Respir Res*. 2018;19(1):253.
464. Pagidipati NJ, Hellkamp AS, Sharma PP, Wang TY, Fonarow GC, Pencina M. High-sensitivity C-reactive protein elevation in patients with prior myocardial infarction in the United States. *Am Heart J*. 2018;204:151-155.
465. Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Wang C, Chiang C, et al. Smoking and diabetes: is the association mediated by adiponectin, leptin, or C-reactive protein? *J Epidemiol*. 2015;25(2):99-109.
466. Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida E, Miyata T, Toyoda K, et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(10):2385-2389.
467. Lee J, Yoon K, Ryu S, Chang Y, Kim HR. High-normal levels of hs-CRP predict the development of non-alcoholic fatty liver in healthy men. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 23 may 2019];12(2):e0172666. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0172666>
468. Peres FS, Barreto SM, Camelo LV, Ribeiro ALP, Vidigal PG, Duncan BB, et al. Time From Smoking Cessation and Inflammatory Markers: New Evidence From a Cross-Sectional Analysis of ELSA-Brasil. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(7):852-858.
469. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310-1320.
470. Tarnowski M, Duda-Sobczak A, Lipski J, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Wyganowska-Swiatkowska M. Tobacco smoking decreases clinical symptoms of gingivitis in patients with type 1 diabetes-a cross-sectional study. *Oral Dis*. 2018;24(7):1336-1342.

471. Brown SJ, Bremner AP, Hadlow NC, Feddema P, Leedman PJ, O'Leary PC, et al. The log TSH-free T4 relationship in a community-based cohort is nonlinear and is influenced by age, smoking and thyroid peroxidase antibody status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):789-796.
472. Kang J, Kong E, Choi J. Associations of Urinary Cotinine-Verified Active and Passive Smoking with Thyroid Function: Analysis of Population-Based Nationally Representative Data. *Thyroid*. 2018;28(5):583-592.
473. Soldin OP, Goughenour BE, Gilbert SZ, Landy HJ, Soldin SJ. Thyroid hormone levels associated with active and passive cigarette smoking. *Thyroid*. 2009;19(8):817-823.
474. Cho NH, Choi HS, Kim KW, Kim H, Lee S, Choi SH, et al. Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):264-270.
475. Mehran L, Amouzgar A, Delshad H, Azizi F. The association of cigarette smoking with serum TSH concentration and thyroperoxidase antibody. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(2):80-83.
476. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6077-6086.
477. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol*. 2014;65(1):54-62.
478. Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1428-1432.
479. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(2):145-151.
480. Delitala AP. Subclinical Hyperthyroidism and the Cardiovascular Disease. *Horm Metab Res*. 2017;49(10):723-731.
481. Sibilitz KL, Benn M, Nordestgaard BG. Creatinine, eGFR and association with myocardial infarction, ischemic heart disease and early death in the general population. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):67-75.
482. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchís J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(03):209-216.
483. Kavaric N, Klisic A, Ninic A. Cardiovascular Risk Estimated by UKPDS Risk Engine Algorithm in Diabetes. *Open Med (Wars)*. 2018;13:610-617.
484. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, Ide H, Fujii H, Jodai T, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Hypertens Res*. 2016;39(10):744-751.
485. Mayyas F, Alzoubi KH. Impact of cigarette smoking on kidney inflammation and fibrosis in diabetic rats. *Inhal Toxicol*. 2019;31(2):45-51.
486. Yoon H, Park M, Yoon H, Son K, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res*. 2009;32(3):214-219.
487. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Shimomura H, Koike K, Seki G, et al. Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men. *Hypertens Res*. 2008;31(3):485-492.

488. Maeda I, Hayashi T, Sato KK, Koh H, Harita N, Nakamura Y, et al. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2462-2469.
489. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Lebranchu Y, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int*. 2000;58(3):1285-1292.
490. Dochi M, Sakata K, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Suwazono Y. Smoking as an independent risk factor for hypertension: a 14-year longitudinal study in male Japanese workers. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217(1):37-43.
491. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(22):2654-2664.
492. Naderpoor N, Lyons JG, Mousa A, Ranasinha S, de Courten, Maximilian P. J., Soldatos G, et al. Higher glomerular filtration rate is related to insulin resistance but not to obesity in a predominantly obese non-diabetic cohort. *Sci Rep [Internet]*. 2017 [citado 7 jun 2018];7:45522. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep45522>
493. Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees, Hieronymus W. H. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(6):620-625.
494. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int*. 2000;57(5):2072-2079.
495. Didriksen M, Rigas AS, Allen RP, Burchell BJ, Di Angelantonio E, Nielsen MH, et al. Prevalence of restless legs syndrome and associated factors in an otherwise healthy population: results from the Danish Blood Donor Study. *Sleep Med*. 2017;36:55-61.
496. Liu Z, Ye F, Zhang H, Gao Y, Tan A, Zhang S, et al. The association between the levels of serum ferritin and sex hormones in a large scale of Chinese male population. *PLoS One [Internet]*. 2013 [citado 7 Jul 2018];8(10):e75908. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075908>
497. Ghio AJ, Hilborn ED. Indices of iron homeostasis correlate with airway obstruction in an NHANES III cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2075-2084.
498. Lee CH, Goag EK, Lee SH, Chung KS, Jung JY, Park MS, et al. Association of serum ferritin levels with smoking and lung function in the Korean adult population: analysis of the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3001-3006.
499. Costa-Mallen P, Zabetian CP, Hu S, Agarwal P, Yearout D, Checkoway H. Smoking and haptoglobin phenotype modulate serum ferritin and haptoglobin levels in Parkinson disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;123(11):1319-1330.
500. Meltzer HM, Alexander J, Brantsæter AL, Borch-Johnsen B, Ellingsen DG, Thomassen Y, et al. The impact of iron status and smoking on blood divalent metal concentrations in Norwegian women in the HUNT2 Study. *J Trace Elem Med Biol*. 2016;38:165-173.
501. Ferreira KPZ, Oliveira SR, Kallaur AP, Kaimen-Maciel DR, Lozovoy MAB, de Almeida, Elaine Regina Delicato, et al. Disease progression and oxidative stress are associated with higher serum ferritin levels in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2017;373:236-241.
502. Tavilani H, Nadi E, Karimi J, Goodarzi MT. Oxidative stress in COPD patients, smokers, and non-smokers. *Respir Care*. 2012;57(12):2090-2094.

503. Shi Y, Zhou L, Huang LH, Lian YT, Zhang XM, Guo H, et al. Plasma ferritin levels, genetic variations in HFE gene, and coronary heart disease in Chinese: a case-control study. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):386-390.
504. Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The “Iron”-y of Iron Overload and Iron Deficiency in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1103-1112.
505. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. *Subcell Biochem*. 2014;73:7-29.
506. Mohammadi M, Avan A, Emamian M, Khajavi-Rad A, Aghasizadeh-Sharbat M, Tayefi M, et al. Association of Age and Lipid Profiles with Measures of Renal Function in an Iranian Population. *J Diet Suppl*. 2016;13(6):616-625.
507. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shindo M, Inoue M. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation*. 2002;105(10):1155-1157.
508. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar M. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. *Environ Health Prev Med*. 2011;16(5):307-312.
509. Hanna BE, Hamed JM, Touhala LM. Serum Uric Acid in Smokers. *Oman Med J*. 2008;23(4):269-274.
510. Teng GG, Pan A, Yuan J, Koh W. Cigarette smoking and risk of incident gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1135-1142.
511. Kumar A, Biswas UK. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase, antioxidants and increased oxidative stress in normolipidaemic acute myocardial infarct patients. *Heart Asia*. 2011;3(1):115-119.
512. Wang W, Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):91-95.
513. Yang T, Zhang Y, Wei J, Zeng C, Li L, Xie X, et al. Relationship between cigarette smoking and hyperuricemia in middle-aged and elderly population: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):131-136.
514. Villegas R, Xiang Y, Cai Q, Fazio S, Linton M, Li H, et al. Prevalence and Determinants of Hyperuricemia in Middle-Aged, Urban Chinese Men. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(3):263-270.
515. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I. Serum uric acid and the risk of respiratory disease: a population-based cohort study. *Thorax*. 2014;69(11):1021-1026.
516. Kawada T, Otsuka T, Inagaki H, Wakayama Y, Li Q, Li YJ, et al. Association of smoking status, insulin resistance, body mass index, and metabolic syndrome in workers: A 1-year follow-up study. *Obes Res Clin Pract*. 2010;4(3):163-246.
517. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamazaki M, Honda R, Yamada Y. Elevated Blood Pressure and Serum γ -Glutamyltransferase as Significant Characteristics of Smokers With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon [Internet]*. 2014 [citado 7 jun 2018];6(4):e20746. Disponible en: <http://numonthly.com/en/articles/55529.html>
518. Veronese N, Bolzetta F, De Rui M, Maggi S, Noale M, Zambon S, et al. Serum uric acid and incident osteoporotic fractures in old people: The PRO.V.A study. *Bone*. 2015;79:183-189.

519. Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, Eriksen BO, Løchen M, Zykova S, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2013[citado 7 jun 2018];13:115. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-13-115>
520. Nyrnes A, Toft I, Njølstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Hansen J, et al. Uric acid is associated with future atrial fibrillation: an 11-year follow-up of 6308 men and women--the Tromsø Study. *Europace*. 2014;16(3):320-326.
521. Ranjith N, Myeni NN, Sartorius B, Mayise C. Association Between Hyperuricemia and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(1):18-25.
522. Shimizu Y, Sato S, Koyamatsu J, Yamanashi H, Tamai M, Kadota K, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and hyperuricemia in relation to renal impairment in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):525-529.
523. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care*. 2012;35(1):99-104.
524. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, Segev S, Sidi Y, et al. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1146-1151.
525. Brodov Y, Behar S, Boyko V, Chouraqui P. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study). *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1717-1720.
526. Ting K, Gill TK, Keen H, Tucker GR, Hill CL. Prevalence and associations of gout and hyperuricaemia: results from an Australian population-based study. *Intern Med J*. 2016;46(5):566-573.
527. Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation*. 2003;107(3):416-421.
528. Lee D, Choi J, Kim K, Joo N, Lee S, Kim K. Combined effect of serum gamma-glutamyltransferase and uric acid on Framingham risk score. *Arch Med Res*. 2014;45(4):337-342.
529. Kim JA, Chun EJ, Lee MS, Kim KJ, Choi SI. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(Supl 1):21-8.
530. Chen S, Wu P, Zhou L, Shen Y, Li Y, Song H. Relationship between increase of serum homocysteine caused by smoking and oxidative damage in elderly patients with cardiovascular disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4446-4454.
531. Wium-Andersen MK, Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Association between the antioxidant uric acid and depression and antidepressant medication use in 96 989 individuals. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(4):424-433.
532. Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Kinjo K, Ohya Y. Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2015;38(3):213-218.
533. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. *Acta Diabetol*. 2011;48(1):79-88.

534. Chang J, Ou H, Chen H, Su H, Lee C. Hyperuricemia after exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans near a highly contaminated area. *Epidemiology*. 2013;24(4):582-589.
535. Dai H, Huang Z, Deng Q, Li Y, Xiao T, Ning X, et al. The Effects of Lead Exposure on Serum Uric Acid and Hyperuricemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(8):9672-9682.
536. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Saito K, Fukuhara N, Tanino Y, et al. The association between risk of airflow limitation and serum uric acid measured at medical health check-ups. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1213-2319.
537. Li Q, Yang Z, Lu B, Wen J, Ye Z, Chen L, et al. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* [internet]. 2011 [citado 7 jun 2018];10:72. Disponible en: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-10-72>
538. Qin L, Yang Z, Gu H, Lu S, Shi Q, Xing Y, et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular disease in middle-aged and elderly Chinese individuals. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2014 [citado 7 jun 2018];14:26. Disponible: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-14-26>
539. Zhan Y, Dong Y, Tang Z, Zhang F, Hu D, Yu J. Serum Uric Acid, Gender, and Low Ankle Brachial Index in Adults With High Cardiovascular Risk. *Angiology*. 2015;66(7):687-691.
540. Abdulnaby NK, Sayed AO, Shalaby NM. Predictive value of serum uric acid in hospitalized adolescents and adults with acute asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1701-1708.
541. McAdams-DeMarco MA, Law A, Maynard JW, Coresh J, Baer AN. Risk factors for incident hyperuricemia during mid-adulthood in African American and white men and women enrolled in the ARIC cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013 [citado 7 jun 2018];14:347. Disponible en: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-14-347>
542. Turak O, Canpolat U, Özcan F, Mendi MA, Oksüz F, İşleyen A, et al. Usefulness of preprocedural serum uric acid level to predict restenosis of bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):197-202.
543. Chen J, Wen CP, Wu SB, Lan J, Tsai MK, Tai Y, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):2034-2042.
544. Bagheri B, Zargari M, Meshkini F, Dinarvand K, Mokhberi V, Azizi S, et al. Uric Acid and Coronary Artery Disease, Two Sides of a Single Coin: A Determinant of Antioxidant System or a Factor in Metabolic Syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(2):27-31.
545. Deng Z, Gu Y, Hou X, Zhang L, Bao Y, Hu C, et al. Association between uric acid, cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes: Shanghai diabetes registry study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(3):325-332.
546. Bao X, Wang Q, Chen G, Wang Q, Liang R, Zhang S. Serum concentration of uric acid associated with prehypertension among Chinese population. *Angiology*. 2014;65(9):800-805.
547. Liao X-, Zhu H-, Zeng F, Tang Z-. The association and interaction analysis of hypertension and uric acid on cardiovascular autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(10):1075-1082.
548. Gao B, Zhou J, Ge J, Zhang Y, Chen F, Lau WB, et al. Association of maximum weight with hyperuricemia risk: a retrospective study of 21,414 Chinese people. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado 7 jun 2018];7(11):e51186. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051186>

549. Li L, Wan C, Wen F. An unexpected role for serum uric acid as a biomarker for severity of asthma exacerbation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014;32(1):93-99.
550. Okura T, Higaki J, Kurata M, Irita J, Miyoshi K, Yamazaki T, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study. *Circ J*. 2009;73(5):885-891.
551. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcik D, Ocak A, et al. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448-452.
552. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, Konta T, Fujimoto S, Iseki K, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan. *Am J Nephrol*. 2015;41(2):138-146.
553. Sun H, Wang N, Chen C, Nie X, Han B, Li Q, et al. Cadmium exposure and its association with serum uric acid and hyperuricemia. *Sci Rep*. 2017;7(1):550.
554. Lee J, Kim HC, Cho HM, Oh SM, Choi DP, Suh I. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome. *J Prev Med Public Health*. 2012;45(3):181-187.
555. Li X, Song P, Li J, Wang P, Li G. Relationship between hyperuricemia and dietary risk factors in Chinese adults: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2079-2089.
556. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017;69(6):1036-1044.
557. Chen H, Cowan MJ, Hasday JD, Vogel SN, Medvedev AE. Tobacco smoking inhibits expression of proinflammatory cytokines and activation of IL-1R-associated kinase, p38, and NF-kappaB in alveolar macrophages stimulated with TLR2 and TLR4 agonists. *J Immunol*. 2007;179(9):6097-6106.
558. Sanada S, Nishida M, Ishii K, Moriyama T, Komuro I, Yamauchi-Takahara K. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men: 2-year ultrasonographic follow-up. *Circ J*. 2012;76(12):2884-2891.
559. Zhu Y, Zhang M, Hou X, Lu J, Peng L, Gu H, et al. Cigarette smoking increases risk for incident metabolic syndrome in Chinese men-Shanghai diabetes study. *Biomed Environ Sci*. 2011;24(5):475-482.
560. Kralova Lesna I, Poledne R, Pagacova L, Stavek P, Pitha J. HDL and apolipoprotein A1 concentrations as markers of cholesterol efflux in middle-aged women: interaction with smoking. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33(Supl 2):38-42.
561. Ge P, Dong C, Ren X, Weiderpass E, Zhang C, Fan H, et al. The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 7 jun 2018];10(12):e0144104. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0144104>
562. Slagter SN, van Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen H, Dullaart RPF, Muller Kobold A, et al. Combined effects of smoking and alcohol on metabolic syndrome: The LifeLines cohort study [internet]. 2014 [citado 7 jun 2018];9(4):e96406. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0096406>
563. Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. Smoking associates with visceral fat accumulation especially in women. *Circ J*. 2014;78(5):1259-1263.

564. Giudice R, Izzo R, Manzi MV, Pagnano G, Santoro M, Rao MAE, et al. Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2012;19(2):85-92.
565. Gerber PA, Locher R, Schmid B, Spinass GA, Lehmann R. Smoking is associated with impaired long-term glucose metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(2):102-108.
566. Jia E, Liang J, Yang Z, Zhu T, Wang L, Chen B, et al. Smoking and coronary atherosclerosis: follow-up study in China. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2009;36(7):690-695.
567. Masson W, Krauss J, Siniaswski D, Sorroche P, casa as L, Scordo W, et al. Influencia del tabaquismo en los niveles plasmáticos de lípidos y apolipoproteínas en una población sana. *Bioquím patol clín.* 2009;73(3):40-44.
568. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, Aeschlimann SE, Korcarz CE, Baker TB, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1988-1995.
569. Song W, Wang W, Dou L, Wang Y, Xu Y, Chen L, et al. The implication of cigarette smoking and cessation on macrophage cholesterol efflux in coronary artery disease patients. *J Lipid Res.* 2015;56(3):682-691.
570. Beauchamp A, Tonkin A, Peeters A, Wolfe R, Turrell G, Harriss L, et al. Associations among smoking status, lifestyle and lipoprotein subclasses. *J Clin Lipidol.* 2010;4(6):522-530.
571. Li S, Yun M, Fernandez C, Xu J, Srinivasan SR, Chen W, et al. Cigarette smoking exacerbates the adverse effects of age and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *PLoS One [Internet].* 2014 [citado 7 jun 2018];9(5):e96368. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0096368>
572. Cho HM, Kang DR, Kim HC, Oh SM, Kim B, Suh I. Association between Fibrinogen and Carotid Atherosclerosis According to Smoking Status in a Korean Male Population. 2015;56(4):921-927.
573. Ramanathan G, Araujo JA, Gornbein J, Yin F, Middlekauff HR. Cigarette smoking is associated with dose-dependent adverse effects on paraoxonase activity and fibrinogen in young women. *Inhal Toxicol.* 2014;26(14):861-865.
574. Bišanović S, Mehić B, Sivić S. Status of lipids and the frequency diseases of cardiovascular origin in smokers according to the length period of smoking and a number of cigarettes smoked daily. *Bosn J Basic Med Sci.* 2011;11(1):46-51.
575. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, et al. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J.* 2014;78(12):2955-2962.
576. Escolà-Gil JC, Julve J, Griffin BA, Freeman D, Blanco-Vaca F. HDL and lifestyle interventions. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:569-592.
577. Komiyama M, Wada H, Ono K, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Shimada S, et al. Smoking cessation reduces the lectin-like low-density lipoprotein receptor index, an independent cardiovascular risk marker of vascular inflammation. *Heart Vessels.* 2018;33(1):9-16.
578. Iida M. Weight Gain After Smoking Cessation and Atherosclerotic Low-Density Lipoprotein Marker. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(11):1257-1258.
579. Komiyama M, Wada H, Ura S, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Shimatsu A, et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PLoS One [Internet].* 2013 [citado 7 jun 2018];8(8):e72010. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072010>

580. He B, Zhao S, Peng Z. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem.* 2013;114(11):2431-2436.
581. Rashid S, Marcil M, Ruel I, Genest J. Identification of a novel human cellular HDL biosynthesis defect. *Eur Heart J.* 2009;30(18):2204-2212.
582. Iwaoka M, Shimamura H, Tsuji T, Kugiyama K. Twelve weeks of smoking cessation therapy with varenicline increases the serum levels of apolipoprotein A-I only in the success group. *J Cardiol.* 2014;64(4):318-323.
583. Patel VI, Patel KP, Makadia MG, Shah AD, Chaudhari KS, Nilayangode HN. Levels of Apolipoprotein A1, B100 and Lipoprotein (a) in Controlled and Uncontrolled Diabetic Patients and in Non-Diabetic Healthy People. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):1-5.
584. Wang Q, Zhang S, Guo L, Bruschi C, Juan W, Weng N, et al. Serum apolipoprotein A-1 quantification by LC-MS with a SILAC internal standard reveals reduced levels in smokers. *Bioanalysis.* 2015;7(22):2895-2911.
585. Frondelius K, Borg M, Ericson U, Borné Y, Melander O, Sonestedt E. Lifestyle and Dietary Determinants of Serum Apolipoprotein A1 and Apolipoprotein B Concentrations: Cross-Sectional Analyses within a Swedish Cohort of 24,984 Individuals. *Nutrients* [Internet]. 2017 [citado 7 jun 2018];9(3):e211. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/211>
586. Gianluca Tognon, Christina Berg, Kirsten Mehlig, Dag Thelle, Elisabeth Strandhagen, Jaana Gustavsson, et al. Comparison of Apolipoprotein (apoB/apoA-I) and Lipoprotein (Total Cholesterol/HDL) Ratio Determinants. Focus on Obesity, Diet and Alcohol Intake. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado 7 jun 2018];7(7):e40878. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0040878>
587. Kim C, Lee J, Park S, Kim K, Lee MW, Paik S, et al. Attenuation of Cigarette Smoke-Induced Emphysema in Mice by Apolipoprotein A-1 Overexpression. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(1):91-102.
588. Moreno J, Ortega-Gomez A, Rubio-Navarro A, Louedec L, Ho-Tin-Noé B, Caligiuri G, et al. High-density lipoproteins potentiate α 1-antitrypsin therapy in elastase-induced pulmonary emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(4):536-549.
589. Robert S. R, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):48-60.
590. Riesco Miranda JA, Serranilla Sánchez M. Tabaco y lípidos: una asociación que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. *Rev Patol Respir.* 2010;13(3):112-113.
591. Weng SF, Kai J, Guha IN, Qureshi N. The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open Heart* [Internet]. 2015 [citado 7 jun 2018];2(1):e000272. Disponible en: <https://openheart.bmj.com/content/2/1/e000272>
592. Arasteh S, Moohebati M, Avan A, Esmaili H, Ghazizadeh H, Mahdizadeh A, et al. Serum level of gamma-glutamyl transferase as a biomarker for predicting stenosis severity in patients with coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2018;70(6):788-792.
593. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):147-157.
594. Shabbir S, Khan DA, Khan FA, Elahi MM, Matata BM. Serum gamma glutamyl transferase: a novel biomarker for screening of premature coronary artery disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2011;12(6):367-374.

595. Pang Q, Qu K, Zhang J, Xu X, Liu S, Song S, et al. Cigarette smoking increases the risk of mortality from liver cancer: A clinical-based cohort and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(10):1450-1460.
596. Choi YJ, Lee DH, Han K, Yoon H, Shin CM, Park YS, et al. Elevated serum gamma-glutamyltransferase is associated with an increased risk of oesophageal carcinoma in a cohort of 8,388,256 Korean subjects. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 7 jun 2018];12(5):e0177053. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177053>
597. Breitling LP, Raum E, Müller H, Rothenbacher D, Brenner H. Synergism between smoking and alcohol consumption with respect to serum gamma-glutamyltransferase. *Hepatology*. 2009;49(3):802-808.
598. Breitling LP, Arndt V, Drath C, Rothenbacher D, Brenner H. Smoking and γ -glutamyltransferase: opposite interactions with alcohol consumption and body mass index. *PLoS One* [Internet]. 2010 [citado 7 jun 2018];5(9):e13116. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013116>
599. Danielsson J, Kangastupa P, Laatikainen T, Aalto M, Niemelä O. Impacts of common factors of life style on serum liver enzymes. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11743-11752.
600. Kim H, Lee S, Lee D. Relationship of serum gamma-glutamyltransferase levels with pulmonary function and chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2014;192(5):719-727.
601. Wannamethee SG, Shaper AG. Cigarette smoking and serum liver enzymes: the role of alcohol and inflammation. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(Pt 4):321-326.
602. Park EY, Lim MK, Oh J, Cho H, Bae MJ, Yun EH, et al. Independent and supra-additive effects of alcohol consumption, cigarette smoking, and metabolic syndrome on the elevation of serum liver enzyme levels. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 7 jun 2018];8(5):e63439. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0063439>
603. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Yamakado M, Koike K, Nagai R. Association between gamma-glutamyltransferase levels and insulin resistance according to alcohol consumption and number of cigarettes smoked. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(5):476-485.
604. Gude F, Rey-Garcia J, Fernandez-Merino C, Meijide L, García-Ortiz L, Zamarron C, et al. Serum levels of gamma-glutamyl transferase are associated with markers of nocturnal hypoxemia in a general adult population. *Clin Chim Acta*. 2009;407(1-2):67-71.
605. Nemmar A, Raza H, Subramaniyan D, Yasin J, John A, Ali BH, et al. Short-term systemic effects of nose-only cigarette smoke exposure in mice: role of oxidative stress. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(1):15-24.
606. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men. *Ann Clin Biochem*. 1996;33(6):530-535.
607. Chavez-Tapia N, Lizardi-Cervera J, Perez-Bautista O, Ramos-Ostos MH, Uribe M. Smoking is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(32):5196-5200.
608. Alsalhen KS, Abdalsalam RD. Effect of cigarette smoking on liver functions: a comparative study conducted among smokers and non-smokers male in El-beida City, Libya. 1. 2014;3(7):291-295.
609. Martins TL, Campos KKD, Araújo, Natália Pereira da Silva, Machado DF, Bezerra FS. Extrapulmonary effects of temporal exposure to cigarette smoke. *Toxicol Ind Health*. 2017;33(9):717-725.

610. Oda K, Kikuchi E, Kuroda E, Yamada C, Okuno C, Urata N, et al. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr.* 2019;64(2):124-128.
611. Csordas A, Wick G, Laufer G, Bernhard D. An Evaluation of the Clinical Evidence on the Role of Inflammation and Oxidative Stress in Smoking-Mediated Cardiovascular Disease. *Biomark Insights.* 2008;3:127-139.
612. Biljak VR, Rumora L, Cepelak I, Pancirov D, Popović-Grle S, Sorić J, et al. Gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Coll Antropol.* 2013;37(1):221-227.
613. Kim ES, Moon S, Han J, Kim SA, Lee EH, Beom SH, et al. Association between serum γ -glutamyltransferase and pulmonary dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(11):2053-2055.
614. Kim H, Lee S, Lee D. Relationship of serum gamma-glutamyltransferase levels with pulmonary function and chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2014;192(5):719-727.
615. Morita K, Masuda N, Tanaka T, Saruwatari J, Oniki K, Kajiwara A, et al. A functional variant in the γ -glutamyltransferase (GGT)1 gene is associated with airflow obstruction in smokers. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(12):339.
616. Skjelbakken T, Dahl IMS, Løchen M. Changes in body mass index and smoking habits have a different impact on hemoglobin concentration in men and women: a longitudinal follow-up of the Tromsø Study, 1994-2002. *Gend Med.* 2010;7(3):230-239.
617. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch.* 2017;71(2):132-136.
618. Whitehead TP, Robinson D, Allaway SL, Hale AC. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on blood haemoglobin, erythrocytes and leucocytes: a dose related study on male subjects. *Clin Lab Haematol.* 1995;17(2):131-138.
619. Lakshmi AS, Lakshmanan A, P GK, A S. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):11-13.
620. Nadia M, Shamseldein H, Sara A. Effects of cigarette and Shisha smoking on hematological parameters: An analytic case-control study. *IMJH.* 2015;1(10):44-51.
621. Shah BK, Nepal AK, Agrawal M, Sinha AK. The effects of cigarette smoking on hemoglobin levels compared between smokers and non-smokers. *STCJ.* 2012;1(1):42-44.
622. Khan M, Bukhari M, Akhtar M, Brar S. Effect of smoking on Red Blood Cells Count, Hemoglobin Concentration and Red Cell indices. *PJMHS* 2014;8(2):361-364.
623. Mansoor MA, Stakkestad JA, Drabløs PA. Higher leukocyte subpopulation counts in healthy smoker industrial workers than in nonsmoker industrial workers: possible health consequences. *Acta Haematol.* 2013;129(4):218-222.
624. Inal B. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. *North Clin Istanbul.* 2014;1(1):19-25.
625. Ergun DD, Karis D, Alkan FA, Cakmak G, Yenigun M, Ercan M. Effects of cigarette smoking on hemorheologic parameters, plasma osmolality and lung function. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;63(4):313-24
626. Maner BS, Moosavi L. Mean Corpuscular Volume (MCV) [actualizado Jul 2019]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Enero. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545275/>

627. Emamian M, Hasanian SM, Tayefi M, Bijari M, Movahedian Far F, Shafiee M, et al. Association of hematocrit with blood pressure and hypertension. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):1-6.
628. Boehm RE, Arbo BD, Leal D, Hansen AW, Pulcinelli RR, Thiesen FV, et al. Smoking fewer than 20 cigarettes per day and remaining abstinent for more than 12 hours reduces carboxyhemoglobin levels in packed red blood cells for transfusion. *PLoS One [Internet].* 2018 [citado 2 mar 2019];13(9):e0204102. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204102>
629. Kurtoglu E, Aktürk E, Korkmaz H, Sincer I, Yilmaz M, Erdem K, et al. Elevated red blood cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(3):199-206.
630. Pilling LC, Atkins JL, Kuchel GA, Ferrucci L, Melzer D. Red cell distribution width and common disease onsets in 240,477 healthy volunteers followed for up to 9 years. *PLoS One [Internet].* 2018 [citado 2 mar 2019];13(9): e0203504. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0204102>
631. Ozgul G, Seyhan EC, Özgül MA, Günlüoğlu MZ. Red Blood Cell Distribution Width in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Subjects. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):107-113.
632. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United state adults. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1664-1670.
633. Nam JS, Ahn CW, Kang S, Kim KR, Park JS. Red Blood Cell Distribution Width Is Associated with Carotid Atherosclerosis in People with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res [Interent].* 2018 [citado 2 mar 2019];2018:1792760. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/1792760/>
634. Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers [Internet].* 2017 [citado 2 mar 2019];2017:7089493. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/7089493/>
635. León Subías E, Gómara de la Cal, Sara, Marin Trigo JM. Red Cell Distribution Width in Obstructive Sleep Apnea. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(3):114-119.
636. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich S, Patel KV, Afonso L. Comparative analysis of red cell distribution width and high sensitivity C-reactive protein for coronary heart disease mortality prediction in multi-ethnic population: findings from the 1999-2004 NHANES. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5156-5161.
637. Afonso L, Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Niraj A, Jacob S. Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract.* 2011;119(4):277-282.
638. Lee H, Kim J, Oh S, Kim S, Kim H, Kim W, et al. Red Blood Cell Distribution Width Is Associated with Severity of Leukoaraiosis. *PLoS One [Internet].* 2016 [citado 2 mar 2019];11(2):e0150308. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0150308>
639. Aula F, Qadir F. Effects of cigarette smoking on some Immunological and hematological parameters in male smokers in Erbil City. *JJBS.* 2012;6(2):159-166.
640. Kastelein TE, Duffield R, Marino FE. Acute Immune-Inflammatory Responses to a Single Bout of Aerobic Exercise in Smokers; The Effect of Smoking History and Status. *Front Immunol [Internet].* 2015 [citado 2 mar 2019];6(1):634. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00634/full>

641. Higuchi T, Omata F, Tsuchihashi K, Higashioka K, Koyamada R, Okada S. Current cigarette smoking is a reversible cause of elevated white blood cell count: Cross-sectional and longitudinal studies. 2014;4(1):417-422.
642. Choi W, Lee J, Cho AR, Lee Y. Dose-Dependent Toxic Effect of Cotinine-Verified Tobacco Smoking on Systemic Inflammation in Apparently Healthy Men and Women: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 [citado 2 mar 2019];16(3):e503. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/3/503>
643. Kastelein T, Duffield R, Marino F. Human in situ cytokine and leukocyte responses to acute smoking. *J Immunotoxicol*. 2017;14(1):109-115.
644. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(5):351-358.
645. Hou L, Lloyd-Jones DM, Ning H, Huffman MD, Fornage M, He K, et al. White blood cell count in young adulthood and coronary artery calcification in early middle age: coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(9):735-742.
646. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1945-1946.
647. Imano H, Sato S, Kitamura A, Kiyama M, Ohira T, Shimamoto T, et al. Leukocyte count is an independent predictor for risk of acute myocardial infarction in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):147-152.
648. Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, Matsushita K, Okamura T, Hayakawa T, et al. White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese--results from the NIPPON DATA90. *Circ J*. 2007;71(4):479-485.
649. Jo BS, Myong JP, Rhee CK, Yoon HK, Koo JW, Kim HR. Reference Values for Spirometry Derived Using Lambda, Mu, Sigma (LMS) Method in Korean Adults: in Comparison with Previous References. *J Korean Med Sci Internet*. 2018 [citado 2 mar 2019];33(3):e16. Disponible en: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2018.33.e16>
650. Naveiro-Rilo JC, García García S, Flores-Zurutuza L, Carazo Fernández L, Domínguez Fernández C, Palomo García JL. [Utility of normality low limit of spirometry in diagnosed COPD patients]. *Rev Calid Asist*. 2017;32(5):262-268.
651. Cole TJ, Stanojevic S, Stocks J, Coates AL, Hankinson JL, Wade AM. Age- and size-related reference ranges: a case study of spirometry through childhood and adulthood. *Stat Med*. 2009;28(5):880-898.
652. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):253-260.
653. Osanai S, Ogasu T, Sumitomo K, Hasebe N. Respiratory function in healthy ever-smokers is impaired by smoking habits in a dose-dependent manner. *Respir Investig*. 2018;56(1):21-27.
654. Sato K, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, et al. Impact of cigarette smoking on decline in forced expiratory volume in 1s relative to severity of airflow obstruction in a Japanese general population: The Yamagata-Takahata study. *Respir Investig*. 2018;56(2):120-127.
655. Osaka D, Shibata Y, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, et al. Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy Japanese individuals: the Takahata study. *Intern Med*. 2010;49(15):1489-1499.

656. Leng S, Picchi MA, Tesfaigzi Y, Wu G, Gauderman WJ, Xu F, et al. Dietary nutrients associated with preservation of lung function in Hispanic and non-Hispanic white smokers from New Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];12:3171-3181. Disponible en: <https://www.dovepress.com/dietary-nutrients-associated-with-preservation-of-lung-function-in-his-peer-reviewed-article-COPD>
657. Bird Y, Staines-Orozco H. Pulmonary effects of active smoking and secondhand smoke exposure among adolescent students in Juárez, Mexico. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016 [citado 2 mar 2019];11:1459-1467. Disponible en: <https://www.dovepress.com/pulmonary-effects-of-active-smoking-and-secondhand-smoke-exposure-amon-peer-reviewed-article-COPD>
658. Li L, Hu B, Gong S, Yu Y, Yan J. Age and cigarette smoking modulate the relationship between pulmonary function and arterial stiffness in heart failure patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];96(10):e6262. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28272233>
659. Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Haanpää J, Kankaanranta T, Niemelä O, et al. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1298-1306.
660. Franzen DP, Nowak A, Haile SR, Mottet D, Bonani M, Dormond O, et al. Long-term follow-up of pulmonary function in Fabry disease: A bi-center observational study. *PLoS One* [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];12(7):e0180437. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180437>
661. Turan O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison. *J Addict Med*. 2015;9(2):118-122.
662. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman KR, Cowie R, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax*. 2015;70(9):822-829.
663. Cooksley, Nathania A. J. B., Atkinson D, Marks GB, Toelle BG, Reeve D, Johns DP, et al. Prevalence of airflow obstruction and reduced forced vital capacity in an Aboriginal Australian population: The cross-sectional BOLD study. *Respirology*. 2015;20(5):766-774.
664. Bahat G, Selcuk Akpınar T, İliaz R, Tufan A, Tufan F, Bahat Z, et al. Spirometric obstruction and tobacco exposure among male Turkish nursing home residents. *Aging Male*. 2015;18(2):93-96.
665. Montes de Oca M, Zabert G, Moreno D, Laucho-Contreras ME, Lopez Varela MV, Surmont F. Smoke, Biomass Exposure, and COPD Risk in the Primary Care Setting: The PUMA Study. *Respir Care*. 2017;62(8):1058-1066.
666. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, Salameh L, Mutairi YAL, Yusufali AA, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2014 [citado 2 mar 2019];7:241. Disponible en: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-241>
667. Kurashima K, Takaku Y, Ohta C, Takayanagi N, Yanagisawa T, Kanauchi T, et al. Smoking history and emphysema in asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];12:3523-3532. Disponible en: <https://www.dovepress.com/smoking-history-and-emphysema-in-asthma-copd-overlap-peer-reviewed-article-COPD>
668. Anderson WH, Ha JW, Couper DJ, O'Neal WK, Barr RG, Bleecker ER, et al. Variability in objective and subjective measures affects baseline values in studies of patients with COPD. *PLoS One*

- [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];12(9):e0184606. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0184606>
- 669.Grønseth R, Erdal M, Tan WC, Obaseki DO, Amaral AFS, Gislason T, et al. Unemployment in chronic airflow obstruction around the world: results from the BOLD study. *Eur Respir J* [internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];50(3):1700499. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com:4040/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=28931661>
- 670.Kim HJ, Baek S, Kim HJ, Lee JS, Oh Y, Lee S, et al. The impact of smoking on airflow limitation in subjects with history of asthma and inactive tuberculosis. *PLoS One* [internet]. 2015 [citado 2 mar 2019];10(4):e0125020. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0125020>
- 671.Alam DS, Chowdhury MA, Siddiquee AT, Ahmed S, Clemens JD. Prevalence and Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Bangladesh. *COPD*. 2015;12(6):658-667.
- 672.Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, et al. Prevalence and risk factors for COPD in farmers: a cross-sectional controlled study. *Eur Respir J*. 2016;47(1):95-103.
- 673.Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1252-1257.
- 674.Pływaczewski R, Maciejewski J, Bednarek M, Zieliński J, Górecka D, Śliwiński P. Causes of deaths in COPD patients in primary care setting--a 6-year follow-up. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(3):193-202.
- 675.Washko GR, Kinney GL, Ross JC, San José Estépar R, Han MK, Dransfield MT, et al. Lung Mass in Smokers. 2016;24(4):386-392.
- 676.Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(8):785-792.
- 677.Anderson WJ, Lipworth BJ. Relationships between impulse oscillometry, spirometry and dyspnoea in COPD. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(2):111-115.
- 678.Kobayashi S, Hanagama M, Yanai M. Early Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care. *Intern Med*. 2017;56(23):3153-3158.
- 679.Kopitovic I, Bokan A, Andrijevic I, Ilic M, Marinkovic S, Milicic D, et al. Frequency of COPD in health care workers who smoke. *J Bras Pneumol*. 2017;43(5):351-356.
- 680.Camilli AE, Burrows B, Knudson RJ, Lyle SK, Lebowitz MD. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Effects of smoking and smoking cessation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(4):794-799.
- 681.Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(5):675-679.
- 682.Backman H, Eriksson B, Rönmark E, Hedman L, Stridsman C, Jansson S, et al. Decreased prevalence of moderate to severe COPD over 15 years in northern Sweden. *Respir Med*. 2016;114:103-110.
- 683.Iwaoka M, Tsuji T. Twelve Weeks of Successful Smoking Cessation Therapy with Varenicline Reduces Spirometric Lung Age. *Intern Med*. 2016;55(17):2387-2392.
- 684.Bai J, Chen X, Liu S, Yu L, Xu J. Smoking cessation affects the natural history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet] 2017 [citado 2 mar 2019];12:3323-3328. Disponible en:

- <https://www.dovepress.com/smoking-cessation-affects-the-natural-history-of-copd-peer-reviewed-article-COPD>
685. Fährdrich S, Bernhard N, Lepper PM, Vogelmeier C, Seibert M, Wagenpfeil S, et al. Exacerbations and duration of smoking abstinence are associated with the annual loss of FEV1 in individuals with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2017;129:8-15.
686. Kurmi OP, Li L, Wang J, Millwood IY, Chen J, Collins R, et al. COPD and its association with smoking in the Mainland China: a cross-sectional analysis of 0.5 million men and women from ten diverse areas. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2015 [citado 2 mar 2019];10:655-665. Disponible en: <https://www.dovepress.com/copd-and-its-association-with-smoking-in-the-mainland-china-a-cross-se-peer-reviewed-article-COPD>
687. Salepci B, Caglayan B, Fidan A, Parmaksiz ET, Kiral N, Comert SS, et al. The Effect of Pulmonary Function Testing on the Success of Smoking Cessation. *Respir Care*. 2016;61(8):1073-1080.
688. Lee PN. The effect of reducing the number of cigarettes smoked on risk of lung cancer, COPD, cardiovascular disease and FEV(1)--a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013;67(3):372-381.
689. Harvey B, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1589-1597.
690. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-1821.
691. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-1549.
692. Gomes R, Luís F, Tavares A, Sousa N, Correia S, Reis M. Respiratory functional evaluation and pulmonary hyperinflation in asymptomatic smokers: Preliminary study. *Rev Port Pneumol* (2006). 2015;21(3):126-131.
693. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2009 [citado 2 mar 2019];4:337-349. Disponible en: https://www.dovepress.com/articles.php?article_id=3513
694. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-639.
695. Silvestre OM, Nadruz W, Querejeta Roca G, Claggett B, Solomon SD, Mirabelli MC, et al. Declining Lung Function and Cardiovascular Risk: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1109-1122.
696. Kim BJ, Kang JG, Lee SH, Lee JY, Sung KC, Kim BS, et al. Relationship of Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Epicardial Fat Volume by Computed Tomography with Coronary Artery Calcification: Data from the CAESAR Study. *Arch Med Res*. 2017;48(4):352-359.
697. Schulman-Marcus J, Valenti V, Hartaigh BÓ, Gransar H, Truong Q, Giambone A, et al. Prognostic utility of coronary artery calcium scoring in active smokers: A 15-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):581-583.
698. Kim S, Oh D, Jung KS, Lee JE, Kim H, Kim HJ, et al. The association between the apolipoprotein B/A-I ratio and coronary calcification may differ depending on kidney function in a healthy

- population. PLoS One [Internet]. 2017 [citado 2 mar 2019];12(9):e0185522. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185522>
699. Whelton SP, Silverman MG, McEvoy JW, Budoff MJ, Blankstein R, Eng J, et al. Predictors of Long-Term Healthy Arterial Aging: Coronary Artery Calcium Nondevelopment in the MESA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1393-1400.
700. McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):700-709.
701. Yano M, Miura S, Shiga Y, Miyase Y, Suematsu Y, Norimatsu K, et al. Association between smoking habits and severity of coronary stenosis as assessed by coronary computed tomography angiography. *Heart Vessels*. 2016;31(7):1061-1068.
702. Rasmussen T, Frestad D, Køber L, Pedersen JH, Thomsen LH, Dirksen A, et al. Development and progression of coronary artery calcification in long-term smokers: adverse effects of continued smoking. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(3):255-257.
703. Chuang ML, Gona P, Oyama-Manabe N, Manders ES, Salton CJ, Hoffmann U, et al. Risk Factor Differences in Calcified and Non-Calcified Aortic Plaque: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(7):1580-1586.
704. Kim BJ, Han JM, Kang JG, Kim BS, Kang JH. The association between self-reported versus nicotine metabolite-confirmed smoking status and coronary artery calcification. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3):254-261.
705. McEvoy JW, Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Khan AN, Shaw LJ, et al. A Comparison of Mortality Rates in a Large Population of Smokers and Non-smokers: based on the Presence or Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):1037-1045.
706. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Tori S, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Measures of Subclinical Atherosclerosis in Multiple Vascular Beds in Japanese Men. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 [citado 2 mar 2019];5(9):e003738. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.003738?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
707. Hirooka N, Kadowaki T, Sekikawa A, Ueshima H, Choo J, Miura K, et al. Influence of cigarette smoking on coronary artery and aortic calcium among random samples from populations of middle-age Japanese and Korean men. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67(2):119-124.
708. Zimmermann GS, Rütger T, Ziegler FV, Greif M, Becker C, Becker A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic patients: underestimation of risk in asymptomatic smokers. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(7):1387-1393.
709. Jöckel K, Lehmann N, Jaeger BR, Moebus S, Möhlenkamp S, Schmermund A, et al. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis--results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):221-227.
710. Carroll AJ, Carnethon MR, Liu K, Jacobs DR, Colangelo LA, Stewart JC, et al. Interaction between Smoking and Depressive Symptoms with Subclinical Heart Disease in the CARDIA study. *Health Psychol*. 2016;36(2):101-111.
711. Loria CM, Liu K, Lewis CE, Hulley SB, Sidney S, Schreiner PJ, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(20):2013-2020.

712. Radford NB, DeFina LF, Barlow CE, Lakoski SG, Leonard D, Paixao ARM, et al. Progression of CAC Score and Risk of Incident CVD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1420-1429.
713. Jang SY, Kim SM, Sung J, Cho SJ, Choe YH. Coronary artery calcium scores and cardiovascular risk factors in 31,545 asymptomatic Korean adults. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(Supl 1):139-145.
714. Chia PL, Earnest A, Lee R, Lim J, Wong CP, Chia YW, et al. Coronary artery calcification across ethnic groups in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2013;42(9):432-436.
715. Chen C, Kuo Y, Liu C, Sheu M, Chang H, Chen C, et al. Frequency and risk factors associated with atherosclerotic plaques in patients with a zero coronary artery calcium score. *J Chin Med Assoc*. 2012;75(1):10-15.
716. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero L, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *Am Coll Cardiol*. 2016;67(11):1263-1274.
717. Shareghi S, Ahmadi N, Young E, Gopal A, Liu ST, Budoff MJ. Prognostic significance of zero coronary calcium scores on cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2007;1(3):155-159.
718. Shaw LJ, Min JK, Nasir K, Xie JX, Berman DS, Miedema MD, et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur Heart J*. 2018;39(41):3727-3735.
719. Kang W, Park WJ, Jang KH, Kim SH, Gwon DH, Lim HM, et al. Coronary artery atherosclerosis associated with shift work in chemical plant workers by using coronary CT angiography. *Occup Environ Med*. 2016;73(8):501-505.
720. Havakuk O, Zukerman N, Flint N, Sadeh B, Margolis G, Konigstein M, et al. Shift Work and the Risk of Coronary Artery Disease: A Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *Cardiology*. 2018;139(1):11-6.
721. Fujiyoshi A, Sekikawa A, Shin C, Masaki K, David Curb J, Ohkubo T, et al. A cross-sectional association of obesity with coronary calcium among Japanese, Koreans, Japanese Americans, and US Whites. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):921-927.
722. Rasmussen T, Køber L, Pedersen JH, Dirksen A, Thomsen LH, Stender S, et al. Relationship between chronic obstructive pulmonary disease and subclinical coronary artery disease in long-term smokers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1159-1166.
723. Won K, Chang H, Niinuma H, Sung J, Cho I, Shim C, et al. Differential association between obesity and coronary artery disease according to the presence of diabetes in a Korean population. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):134.
724. Chuang T, Hsiao F, Li Y, Wang Y. TBS Predict Coronary Artery Calcification in Adults. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 [citado 2 mar 2019];2016:8391589. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/8391589/>
725. Cho HS, Lee SW, Kim ES, Mo EY, Shin JY, Moon SD, et al. Clinical significance of serum bilirubin and gamma-glutamyltransferase levels on coronary atherosclerosis assessed by multidetector computed tomography. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(7):677-685.
726. Hamur H, Duman H, Demirtas L, Bakirci EM, Durakoglugil M, Degirmenci H, et al. Total Bilirubin Levels Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients With Prediabetes. *Angiology*. 2016;67(10):909-915.

727. Gulcicek S, Zoccali C, Olgun DÇ, Tripepi G, Alagoz S, Yalın SF, et al. Long-Term Progression of Coronary Artery Calcification Is Independent of Classical Risk Factors, C-Reactive Protein, and Parathyroid Hormone in Renal Transplant Patients. *Cardiorenal Med.* 2017;7(4):284-294.
728. Reilly MP, Wolfe ML, Localio AR, Rader DJ. C-reactive protein and coronary artery calcification: The Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis (SIRCA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1851-1856.
729. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res.* 2013;162(4):237-251.
730. O'Hare PE, Ayres JF, O'Rourke RL, Slaughter RE, Marshall HM, Bowman RV, et al. Coronary artery calcification on computed tomography correlates with mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2014;38(5):753-759.
731. Bhatt SP, Nath HP, Kim Y, Ramachandran R, Watts JR, Terry NLJ, et al. Centrilobular emphysema and coronary artery calcification: mediation analysis in the SPIROMICS cohort. *Respir Res* [Internet]. 2018 [citado 2 mar 2019];19:257. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0946-1>
732. Zagaceta J, Bastarrika G, Zulueta JJ, Colina I, Alcaide AB, Campo A, et al. Prospective comparison of non-invasive risk markers of major cardiovascular events in COPD patients. 2017;18(1):175.
733. Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, Martini C, Gira FA, Maffei E, et al. Relationship and prognostic value of modified coronary artery calcium score, FEV1, and emphysema in lung cancer screening population: the MILD trial. *Radiology.* 2012;262(2):460-467.
734. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PMA, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax.* 2014;69(8):718-723.
735. Chae EJ, Seo JB, Oh Y, Lee JS, Jung Y, Lee SD. Severity of systemic calcified atherosclerosis is associated with airflow limitation and emphysema. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(5):743-749.
736. Kim J, Kim D, Jang S, Cho EJ, Chang K, Baek SH, et al. Relationship between airflow obstruction and coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals: evaluation by coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(4):641-648.
737. Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, Hoffman EA, Jiang R, Kawut SM, et al. Subclinical Atherosclerosis, Airflow Obstruction and Emphysema: the MESA Lung Study. *Eur Respir J.* 2012;39(4):846-854.
738. Gaisl T, Schlatzer C, Schwarz EI, Possner M, Stehli J, Sievi NA, et al. Coronary Artery Calcification, Epicardial Fat Burden, and Cardiovascular Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One.* 2015;10(5):1-12.
739. Zagaceta J, Zulueta JJ, Bastarrika G, Colina I, Alcaide AB, Campo A, et al. Epicardial Adipose Tissue in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Internet]. 2013 [citado 2 mar 2018];8(6):e65593. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065593>

XI. ANEXOS

**ANEXO 1: MODELOS PRELIMINARES EN FUMADORES RESPECTO A NO FUMADORES
OBTENIDOS A PARTIR DEL PROCEDIMIENTO AUTOMÁTICO.**

A continuación, en las Tablas 76 a 99, se detallan los modelos obtenidos a partir de los métodos automáticos de regresión logística, mediante pasos hacia adelante (forward) y pasos hacia atrás (backward), comparando a fumadores con no fumadores. Para cada año se analizan las variables sociodemográficas, las antropométricas, las constantes vitales, el consumo de alcohol, las enfermedades de RCV y el evento CV, con los marcadores biológicos y los funcionales de forma independiente.

Tabla 76. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,002	0,286	1,002	0,998	1,006
IMC	-0,008	0,912	0,992	0,869	1,134
Perímetro A	-0,044	0,068	0,957	0,913	1,003
FC	0,011	0,265	1,011	0,992	1,03
Creatinina	-2,334	0,001	0,097	0,023	0,404
HDL	-0,021	0,041	0,979	0,959	0,999
ALT	-0,009	0,202	0,991	0,978	1,005
Hematocrito	0,106	0,013	1,111	1,023	1,208
VCM	0,123	0,000	1,131	1,074	1,191
Leucocitos	0,337	0,000	1,401	1,24	1,584
Constante	-10,604	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	27,9				
Especificidad %	58,5				
Sensibilidad %	76,2				
% Global	68,9				

Tabla 77. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,002	0,354	1,002	0,998	1,005
FC	0,011	0,246	1,011	0,992	1,03
Perímetro A	-0,049	0,000	0,952	0,931	0,974
Creatinina	-2,352	0,001	0,095	0,023	0,39
HDL	-0,021	0,046	0,979	0,96	1
Hematocrito	0,1	0,017	1,105	1,018	1,2
VCM	0,122	0,000	1,129	1,073	1,189
Leucocitos	0,337	0,000	1,401	1,24	1,584
Constante	-10,265	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	27,5				
Especificidad %	59,5				
Sensibilidad %	77,6				
% Global	70,1				

Tabla 78. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,002	0,217	1,002	0,999	1,006
Perímetro A	-0,041	0,067	0,959	0,918	1,003
FC	0,02	0,029	1,021	1,002	1,039
IMC	-0,014	0,821	0,986	0,873	1,114
HTA	-0,126	0,609	0,882	0,545	1,427
Dislipemia	0,441	0,049	1,555	1,002	2,413
FVC	-0,012	0,699	0,988	0,929	1,051
FEV ₁	-0,014	0,603	0,986	0,934	1,04
FEV ₁ /FVC	-0,017	0,419	0,983	0,944	1,024
Constante	7,543	0,009	1887,521		
R ² Nagelkerke	10,7				
Especificidad %	37,9				
Sensibilidad %	82,6				
% Global	64,1				

Tabla 79. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,002	0,194	1,002	0,999	1,006
Perímetro A	-0,047	0,000	0,954	0,932	0,977
FC	0,021	0,021	1,022	1,003	1,04
HTA	-0,126	0,604	0,881	0,546	1,421
Dislipemia	0,427	0,052	1,533	0,996	2,36
FEV ₁	-0,026	0,000	0,974	0,961	0,988
Constante	5,771	0,000	320,893		
R ² Nagelkerke	10,4				
Especificidad %	36,8				
Sensibilidad %	80,7				
% Global	62,6				

Tabla 80. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,136	1,003	0,999	1,007
IMC	0,04	0,399	1,04	0,949	1,141
Perímetro A	-0,038	0,045	0,963	0,928	0,999
FC	0,017	0,062	1,018	0,999	1,037
Creatinina	-2,844	0,002	0,058	0,009	0,358
HDL	-0,014	0,15	0,986	0,966	1,005
ALT	0,000	0,998	1	0,984	1,016
Hematocrito	0,07	0,081	1,073	0,991	1,161
VCM	0,113	0,000	1,119	1,07	1,171
Leucocitos	0,383	0,000	1,467	1,3	1,656
Constante	-11,079	0,000	0,000		
R ² Nagelkerke	29,5				
Especificidad %	56,8				
Sensibilidad %	81,8				
% Global	71,9				

Tabla 81. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,14	1,003	0,999	1,007
FC	0,017	0,069	1,017	0,999	1,036
Perímetro A	-0,026	0,025	0,975	0,953	0,997
Creatinina	-2,759	0,003	0,063	0,011	0,38
HDL	-0,015	0,143	0,985	0,966	1,005
Hematocrito	0,067	0,09	1,07	0,99	1,156
VCM	0,112	0,000	1,118	1,069	1,169
Leucocitos	0,382	0,000	1,465	1,299	1,653
Constante	-10,953	0,000	0,000		
R ² Nagelkerke	29,4				
Especificidad %	56,3				
Sensibilidad %	82,8				
% Global	72,3				

Tabla 82. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,568	0,279	1,764	0,631	4,931
Perímetro A	-0,04	0,061	0,961	0,921	1,002
FC	-0,053	0,381	0,949	0,843	1,068
IMC	-0,019	0,1	0,981	0,958	1,004
HTA	-0,232	0,337	0,793	0,494	1,273
Dislipemia	0,422	0,06	1,525	0,983	2,366
FVC	0,002	0,793	1,002	0,987	1,018
FEV ₁	-0,01	0,044	0,99	0,98	1
FEV ₁ /FVC	-0,005	0,151	0,995	0,988	1,002
Constante	5,337	0,000	207,935		
R ² Nagelkerke	17,3				
Especificidad %	68				
Sensibilidad %	61,7				
% Global	64,9				

Tabla 83. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,105	1,003	0,999	1,007
Perímetro A	-0,031	0,007	0,969	0,947	0,992
FC	0,032	0,001	1,032	1,013	1,051
HTA	-0,224	0,353	0,8	0,499	1,282
Dislipemia	0,408	0,067	1,504	0,972	2,327
FEV ₁	-0,048	0,000	0,953	0,938	0,968
Constante	5,431	0,001	228,393		
R ² Nagelkerke	16,8				
Especificidad %	48,2				
Sensibilidad %	83,3				
% Global	69,3				

Tabla 84. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,032	1,004	1	1,007
IMC	-0,001	0,989	0,999	0,883	1,131
Perímetro A	-0,044	0,061	0,957	0,914	1,002
FC	0,01	0,28	1,01	0,992	1,029
Creatinina	-3,75	0,000	0,024	0,004	0,141
HDL	-0,026	0,016	0,975	0,955	0,995
ALT	0,002	0,819	1,002	0,984	1,02
Hematocrito	0,079	0,055	1,082	0,998	1,172
VCM	0,134	0,000	1,143	1,084	1,205
Leucocitos	0,471	0,000	1,602	1,403	1,829
Constante	-10,579	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	36				
Especificidad %	64,7				
Sensibilidad %	80,7				
% Global	74,2				

Tabla 85. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,042	1,003	1	1,007
FC	0,01	0,302	1,01	0,991	1,029
Perímetro A	-0,042	0,000	0,959	0,937	0,981
Creatinina	-3,74	0,000	0,024	0,004	0,138
HDL	-0,025	0,017	0,975	0,955	0,996
Hematocrito	0,077	0,056	1,08	0,998	1,168
VCM	0,135	0,000	1,144	1,086	1,206
Leucocitos	0,479	0,000	1,614	1,415	1,841
Constante	-10,727	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	36				
Especificidad %	64,2				
Sensibilidad %	80,4				
% Global	73,9				

Tabla 86. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,008	1,004	1,001	1,007
Perímetro A	-0,021	0,289	0,979	0,941	1,018
FC	0,028	0,002	1,028	1,01	1,047
IMC	-0,036	0,518	0,964	0,863	1,077
HTA	-0,376	0,102	0,687	0,438	1,078
Dislipemia	0,458	0,052	1,581	0,995	2,51
FVC	-0,022	0,517	0,979	0,916	1,045
FEV ₁	-0,011	0,706	0,989	0,932	1,049
FEV ₁ /FVC	-0,025	0,29	0,975	0,93	1,022
Constante	6,788	0,027	887,565		
R ² Nagelkerke	14,8				
Especificidad %	41,5				
Sensibilidad %	81				
% Global	64,8				

Tabla 87. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,013	1,004	1,001	1,007
Perímetro A	-0,031	0,006	0,969	0,948	0,991
FC	0,029	0,002	1,029	1,011	1,048
HTA	-0,428	0,06	0,652	0,417	1,018
Dislipemia	0,374	0,106	1,454	0,924	2,288
FEV ₁	-0,032	0,000	0,969	0,956	0,982
Constante	3,88	0,009	48,427		
R ² Nagelkerke	13,6				
Especificidad %	42,4				
Sensibilidad %	80,3				
% Global	65				

Tabla 88. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,042	1,004	1	1,008
IMC	-0,054	0,407	0,947	0,833	1,077
Perímetro A	-0,032	0,194	0,969	0,924	1,016
FC	0,016	0,107	1,016	0,997	1,036
Creatinina	-4,211	0,000	0,015	0,002	0,094
HDL	-0,016	0,127	0,984	0,964	1,005
ALT	0,016	0,096	1,017	0,997	1,037
Hematocrito	0,071	0,087	1,074	0,99	1,165
VCM	0,097	0,000	1,102	1,047	1,16
Leucocitos	0,465	0,000	1,592	1,392	1,821
Constante	-7,349	0,026	0,001		
R ² Nagelkerke	37				
Especificidad %	61,5				
Sensibilidad %	81,1				
% Global	73,3				

Tabla 89. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,032	1,004	1	1,008
FC	0,017	0,085	1,017	0,998	1,037
Perímetro A	-0,042	0,000	0,959	0,937	0,981
Creatinina	-4,247	0,000	0,014	0,002	0,089
HDL	-0,016	0,117	0,984	0,964	1,004
Hematocrito	0,069	0,093	1,072	0,989	1,162
VCM	0,101	0,000	1,106	1,051	1,163
Leucocitos	0,467	0,000	1,595	1,395	1,822
Constante	-7,633	0,019	0,000		
R ² Nagelkerke	36,3				
Especificidad %	59				
Sensibilidad %	81,1				
% Global	72,3				

Tabla 90. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,005	0,007	1,005	1,001	1,008
Perímetro A	-0,021	0,353	0,979	0,937	1,023
FC	0,029	0,001	1,03	1,012	1,048
IMC	-0,061	0,306	0,941	0,838	1,057
HTA	0,077	0,755	1,08	0,664	1,758
Dislipemia	0,034	0,89	1,035	0,639	1,676
FVC	-0,029	0,001	0,971	0,955	0,989
FEV ₁	0,002	0,509	1,002	0,995	1,01
FEV ₁ /FVC	-0,033	0,004	0,967	0,946	0,99
Constante	7,939	0,001	2805,119		
R ² Nagelkerke	13,3				
Especificidad %	39				
Sensibilidad %	82,2				
% Global	65				

Tabla 91. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,005	0,006	1,005	1,001	1,008
Perímetro A	-0,033	0,003	0,967	0,946	0,989
FC	0,032	0,000	1,033	1,015	1,051
HTA	0,023	0,925	1,023	0,64	1,634
Dislipemia	0,049	0,836	1,051	0,659	1,676
FEV ₁	-0,001	0,615	0,999	0,995	1,003
Constante	1,231	0,343	3,425		
R ² Nagelkerke	8				
Especificidad %	28,3				
Sensibilidad %	85,1				
% Global	62,4				

Tabla 92. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,005	0,017	1,005	1,001	1,009
IMC	-0,175	0,01	0,84	0,735	0,959
Perímetro A	0,011	0,653	1,011	0,963	1,061
FC	0,024	0,012	1,024	1,005	1,044
Creatinina	-2,325	0,002	0,098	0,022	0,433
HDL	-0,014	0,182	0,986	0,965	1,007
ALT	0,006	0,448	1,006	0,99	1,023
Hematocrito	0,048	0,158	1,05	0,981	1,123
VCM	0,115	0,000	1,122	1,068	1,178
Leucocitos	0,422	0,000	1,525	1,338	1,739
Constante	-10,824	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	33,5				
Especificidad %	63,8				
Sensibilidad %	79				
% Global	72,7				

Tabla 93. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,005	0,013	1,005	1,001	1,009
FC	0,025	0,008	1,026	1,007	1,045
Perímetro A	-0,044	0,000	0,957	0,935	0,98
Creatinina	-2,467	0,001	0,085	0,019	0,371
HDL	-0,015	0,146	0,985	0,964	1,005
Hematocrito	0,043	0,2	1,044	0,977	1,115
VCM	0,113	0,000	1,12	1,067	1,175
Leucocitos	0,421	0,000	1,524	1,337	1,737
Constante	-9,65	0,002	0,000		
R ² Nagelkerke	32,2				
Especificidad %	65				
Sensibilidad %	78				
% Global	72,6				

Tabla 94. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,013	1,004	1,001	1,008
Perímetro A	-0,004	0,867	0,996	0,952	1,043
FC	0,032	0,000	1,032	1,014	1,05
IMC	-0,12	0,063	0,887	0,781	1,006
HTA	-0,053	0,817	0,948	0,603	1,489
Dislipemia	0,179	0,485	1,196	0,723	1,98
FVC	-0,048	0,319	0,953	0,867	1,048
FEV ₁	0,013	0,764	1,013	0,929	1,105
FEV ₁ /FVC	-0,052	0,192	0,95	0,879	1,026
Constante	10,345	0,027	31090,558		
R ² Nagelkerke	18,6				
Especificidad %	46,9				
Sensibilidad %	79,1				
% Global	65,7				

Tabla 95. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004
Perímetro A	-0,042	-0,042	-0,042	-0,042	-0,042
FC	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
HTA	-0,143	0,526	0,867	0,558	1,348
Dislipemia	0,111	0,66	1,118	0,68	1,838
FEV ₁	-0,035	-0,035	-0,035	-0,035	-0,035
Constante	5,303	5,303	5,303	5,303	5,303
R ² Nagelkerke	16,4				
Especificidad %	46,2				
Sensibilidad %	79,2				
% Global	65,5				

Tabla 96. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,016	1,004	1,001	1,007
IMC	-0,097	0,114	0,908	0,805	1,023
Perímetro A	-0,007	0,746	0,993	0,951	1,037
FC	0,008	0,422	1,008	0,988	1,029
Creatinina	-2,91	0,001	0,054	0,009	0,323
HDL	-0,014	0,183	0,986	0,967	1,006
ALT	-0,001	0,906	0,999	0,979	1,019
Hematocrito	0,084	0,042	1,087	1,003	1,179
VCM	0,102	0,000	1,107	1,054	1,163
Leucocitos	0,419	0,000	1,52	1,338	1,726
Constante	-9,888	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	31				
Especificidad %	63,3				
Sensibilidad %	77,7				
% Global	71,5				

Tabla 97. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,019	1,004	1,001	1,007
FC	0,009	0,387	1,009	0,989	1,029
Perímetro A	-0,037	0,002	0,964	0,941	0,987
Creatinina	-3,055	0,001	0,047	0,008	0,274
HDL	-0,013	0,211	0,987	0,968	1,007
Hematocrito	0,083	0,042	1,086	1,003	1,176
VCM	0,102	0,000	1,108	1,055	1,163
Leucocitos	0,424	0,000	1,528	1,345	1,734
Constante	-9,712	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	30,4				
Especificidad %	64,8				
Sensibilidad %	76,9				
% Global	71,7				

Tabla 98. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,043	1,003	1	1,006
Perímetro A	-0,001	0,97	0,999	0,958	1,042
FC	0,026	0,006	1,026	1,007	1,045
IMC	-0,095	0,103	0,909	0,811	1,02
HTA	-0,13	0,592	0,878	0,545	1,414
Dislipemia	0,079	0,732	1,082	0,689	1,698
FVC	-0,003	0,808	0,997	0,97	1,024
FEV ₁	-0,029	0,038	0,971	0,945	0,998
FEV ₁ /FVC	0,001	0,911	1,001	0,979	1,024
Constante	3,918	0,043	50,316		
R ² Nagelkerke	13,6				
Especificidad %	41,5				
Sensibilidad %	79,2				
% Global	63,1				

Tabla 99. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,044	1,003	1	1,006
Perímetro A	-0,03	0,008	0,97	0,949	0,992
FC	0,027	0,004	1,027	1,009	1,046
HTA	-0,144	0,551	0,866	0,538	1,391
Dislipemia	0,057	0,802	1,059	0,677	1,655
FEV ₁	-0,033	0,000	0,967	0,954	0,981
Constante	4,27	0,006	71,496		
R ² Nagelkerke	12,9				
Especificidad %	42				
Sensibilidad %	78,8				
% Global	63,1				

ANEXO 2: MODELOS PRELIMINARES EN FUMADORES CON RESPECTO A NO FUMADORES OBTENIDOS DE FORMA MANUAL

En las tablas 100 a 113, se muestran los modelos realizados manualmente con las variables más significativas obtenidas a partir de los modelos automáticos preliminares del ANEXO 1, que no se han seleccionado como modelo definitivo. El modelo 1 (mod.1), se diferencia del final porque este incluye el alcohol y la FC y el modelo 2 (mod.2) se diferencia del definitivo porque este no incluye: el alcohol, la FC y el hematocrito. En el modelo final se mantuvo el hematocrito, ya que el no incluirlo disminuía el porcentaje global de clasificación < 70 % en algunos años.

Tabla 100. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 (mod.1).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,001	0,499	1,001	0,997	1,005
FC	0,012	0,23	1,012	0,992	1,032
Perímetro A	-0,051	0,0000	0,95	0,928	0,973
Creatinina	-2,179	0,004	0,113	0,026	0,492
Hematocrito	0,103	0,019	1,109	1,017	1,209
VCM	0,129	0,000	1,138	1,078	1,202
Leucocitos	0,354	0,0000	1,425	1,255	1,618
FEV ₁	-0,017	0,027	0,983	0,969	0,998
Constante	-10,609	0,002	0,000		
R ² Nagelkerke	29,9				
Especificidad %	64,1				
Sensibilidad %	77,8				
% Global	72,1				

Tabla 101. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2009 (mod.2).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,044	0,000	0,957	0,935	0,979
Creatinina	-2,155	0,004	0,116	0,027	0,496
VCM	0,132	0,000	1,142	1,083	1,204
Leucocitos	0,385	0,000	1,469	1,296	1,666
FEV ₁	-0,018	0,018	0,982	0,968	0,997
Constante	-6,206	0,032	0,002		
R ² Nagelkerke	28,2				
Especificidad %	58,9				
Sensibilidad %	75,6				
% Global	68,6				

Tabla 102. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 (mod.1).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,136	1,003	0,999	1,007
FC	0,016	0,12	1,016	0,996	1,036
Perímetro A	-0,033	0,006	0,968	0,946	0,991
Creatinina	-3,001	0,003	0,05	0,007	0,352
Hematocrito	0,068	0,106	1,07	0,986	1,161
VCM	0,104	0,000	1,109	1,06	1,161
Leucocitos	0,336	0,000	1,399	1,234	1,587
FEV ₁	-0,037	0,000	0,964	0,948	0,98
Constante	-6,204	0,04	0,002		
R ² Nagelkerke	32,8				
Especificidad %	61,5				
Sensibilidad %	82,3				
% Global	74				

Tabla 103. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2010 (mod.2).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,027	0,02	0,974	0,952	0,996
Creatinina	-3,023	0,002	0,049	0,007	0,321
VCM	0,109	0,000	1,115	1,068	1,165
Leucocitos	0,375	0,000	1,456	1,29	1,642
FEV ₁	-0,038	0,000	0,963	0,947	0,979
Constante	-3,124	0,222	0,044		
R ² Nagelkerke	31,8				
Especificidad %	60,1				
Sensibilidad %	82,5				
% Global	73,7				

Tabla 104. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 (mod.1).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,002	0,16	1,002	0,999	1,006
FC	0,014	0,161	1,014	0,995	1,034
Perímetro A	-0,04	0,001	0,961	0,939	0,984
Creatinina	-3,843	0,000	0,021	0,003	0,137
Hematocrito	0,088	0,034	1,092	1,006	1,185
VCM	0,14	0,000	1,15	1,09	1,214
Leucocitos	0,477	0,000	1,612	1,408	1,845
FEV ₁	-0,022	0,002	0,978	0,964	0,992
Constante	-11,267	0,001	0,000		
R ² Nagelkerke	37,3				
Especificidad %	67,1				
Sensibilidad %	80,9				
% Global	75,3				

Tabla 105. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2011 (mod.2).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,034	0,003	0,966	0,945	0,989
Creatinina	-3,803	0,000	0,022	0,004	0,139
VCM	0,145	0,000	1,156	1,097	1,217
Leucocitos	0,505	0,000	1,657	1,45	1,893
FEV ₁	-0,021	0,003	0,979	0,965	0,993
Constante	-7,528	0,008	0,001		
R ² Nagelkerke	35,6				
Especificidad %	64,3				
Sensibilidad %	81,3				
% Global	74,4				

Tabla 106. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 (mod.1).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,061	1,004	1	1,008
FC	0,018	0,077	1,018	0,998	1,038
Perímetro A	-0,041	0,001	0,96	0,938	0,983
Creatinina	-4,189	0,000	0,015	0,002	0,096
Hematocrito	0,062	0,14	1,064	0,98	1,155
VCM	0,098	0,000	1,103	1,048	1,16
Leucocitos	0,494	0,000	1,639	1,432	1,875
FEV ₁	0,000	0,969	1	0,996	1,004
Constante	-8,353	0,009	0,000		
R ² Nagelkerke	35,9				
Especificidad %	57,4				
Sensibilidad %	77,8				
% Global	69,7				

Tabla 107. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2012 (mod.2).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,036	0,003	0,965	0,943	0,988
Creatinina	-4,281	0,000	0,014	0,002	0,086
VCM	0,106	0,000	1,112	1,058	1,169
Leucocitos	0,531	0,000	1,7	1,49	1,94
FEV ₁	0,000	0,932	1	0,996	1,004
Constante	-5,597	0,047	0,004		
R ² Nagelkerke	34,1				
Especificidad %	58,5				
Sensibilidad %	80,3				
% Global	71,6				

Tabla 108. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 (mod.1).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,004	0,029	1,004	1	1,008
FC	0,025	0,009	1,026	1,006	1,045
Perímetro A	-0,044	0,000	0,957	0,934	0,98
Creatinina	-2,478	0,001	0,084	0,019	0,379
Hematocrito	0,047	0,173	1,048	0,98	1,122
VCM	0,103	0,000	1,108	1,057	1,162
Leucocitos	0,409	0,000	1,505	1,317	1,72
FEV ₁	-0,025	0,001	0,975	0,961	0,99
Constante	-6,925	0,035	0,001		
R ² Nagelkerke	34,2				
Especificidad %	63,1				
Sensibilidad %	77,4				
% Global	71,4				

Tabla 109. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2013 (mod.2).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,036	0,003	0,965	0,943	0,988
Creatinina	-4,281	0,000	0,014	0,002	0,086
VCM	0,106	0,000	1,112	1,058	1,169
Leucocitos	0,531	0,000	1,7	1,49	1,94
FEV ₁	0,000	0,932	1	0,996	1,004
Constante	-5,597	0,047	0,004		
R ² Nagelkerke	34,1				
Especificidad %	58,5				
Sensibilidad %	80,3				
% Global	71,6				

Tabla 110. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 (mod.1).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,003	0,027	1,003	1	1,006
FC	0,011	0,291	1,011	0,991	1,032
Perímetro A	-0,04	0,001	0,961	0,938	0,984
Creatinina	-2,606	0,004	0,074	0,012	0,445
Hematocrito	0,068	0,098	1,071	0,988	1,161
VCM	0,105	0,000	1,11	1,056	1,167
Leucocitos	0,42	0,000	1,523	1,338	1,733
FEV ₁	-0,023	0,003	0,977	0,963	0,992
Constante	-8,006	0,013	0,000		
R ² Nagelkerke	33,1				
Especificidad %	64,8				
Sensibilidad %	76,1				
% Global	71,2				

Tabla 111. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores en el 2014 (mod.2).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,034	0,005	0,967	0,945	0,99
Creatinina	-2,569	0,004	0,077	0,013	0,441
VCM	0,111	0,000	1,117	1,064	1,173
Leucocitos	0,435	0,000	1,545	1,362	1,753
FEV ₁	-0,025	0,001	0,976	0,961	0,99
Constante	-5,063	0,073	0,006		
R ² Nagelkerke	31,3				
Especificidad %	63,7				
Sensibilidad %	74,5				
% Global	69,9				

Tabla 112. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores subcohorte con imagen (mod.1).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Alcohol	0,006	0,052	1,006	1	1,011
FC	-0,053	0,108	0,948	0,911	0,986
Perímetro A	0,006	0,672	1,006	0,977	1,036
Creatinina	-3,316	0,012	0,036	0,003	0,49
Hematocrito	0,069	0,301	1,071	0,94	1,219
VCM	0,112	0,003	1,119	1,039	1,205
Leucocitos	0,496	0,000	1,643	1,337	2,019
FEV ₁	-0,034	0,004	0,966	0,944	0,989
Constante	-5,43	0,26	0,004		
R ² Nagelkerke	41,5				
Especificidad %	66,4				
Sensibilidad %	82,3				
% Global	74,4				

Tabla 113. Modelo preliminar de fumadores respecto a no fumadores subcohorte con imagen (mod.2).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,046	0,018	0,955	0,919	0,992
Creatinina	-3,376	0,011	0,034	0,003	0,465
VCM	0,128	0,000	1,137	1,058	1,221
Leucocitos	0,514	0,000	1,672	1,377	2,032
FEV ₁	-0,033	0,004	0,968	0,946	0,99
Constante	-3,972	0,355	0,019		
R ² Nagelkerke	39,4				
Especificidad %	65,1				
Sensibilidad %	81,4				
% Global	75,2				

**ANEXO 3: MODELOS PRELIMINARES EN FUMADORES CON RESPECTO A
EXFUMADORES OBTENIDOS A PARTIR DEL PROCEDIMIENTO AUTOMÁTICO.**

A continuación, en las Tablas 114 a 137, se detallan los modelos obtenidos a partir de los métodos automáticos de regresión logística, mediante pasos hacia adelante (forward) y pasos hacia atrás (backward), comparando a fumadores con exfumadores. Para cada año se analiza las variables sociodemográficas, las antropométricas, las constantes vitales, el consumo de alcohol, las enfermedades de RCV y el evento CV, con los marcadores biológicos y los funcionales de forma independiente.

Tabla 114. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,027	0,028	0,973	0,949	0,997
IMC	0,026	0,695	1,026	0,903	1,166
Perímetro A	-0,062	0,009	0,94	0,897	0,985
FC	0,022	0,014	1,022	1,004	1,04
HTA	-0,594	0,009	0,552	0,355	0,859
Diabetes	1,47	0,041	4,35	1,065	17,77
Glucosa	-0,017	0,037	0,983	0,968	0,999
Creatinina	-1,448	0,049	0,235	0,056	0,996
HDL	-0,028	0,002	0,972	0,955	0,99
ALT	-0,019	0,013	0,981	0,966	0,996
Hematocrito	0,112	0,006	1,118	1,033	1,21
HCM	0,28	0,000	1,323	1,166	1,502
Leucocitos	0,387	0,000	1,472	1,297	1,67
Basófilos	0,09	0,704	1,094	0,687	1,744
Constante	-5,556	0,063	0,004		
R ² Nagelkerke	37				
Especificidad %	78,7				
Sensibilidad %	70,6				
% Global	74,8				

Tabla 115. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,027	0,027	0,973	0,949	0,997
FC	0,021	0,016	1,021	1,004	1,039
Perímetro A	-0,054	0,000	0,947	0,925	0,971
HTA	-0,593	0,009	0,553	0,355	0,861
Diabetes	1,444	0,043	4,239	1,046	17,172
Glucosa	-0,017	0,037	0,983	0,968	0,999
Creatinina	-1,422	0,05	0,241	0,058	1,002
HDL	-0,028	0,002	0,973	0,956	0,99
ALT	-0,019	0,013	0,981	0,966	0,996
Hematocrito	0,114	0,005	1,12	1,036	1,212
HCM	0,28	0,000	1,323	1,165	1,501
Leucocitos	0,388	0,000	1,474	1,301	1,671
Constante	-5,686	0,057	0,003		
R ² Nagelkerke	37				
Especificidad %	78,7				
Sensibilidad %	70,9				
% Global	75				

Tabla 116. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,019	0,1	0,981	0,958	1,004
Perímetro A	-0,04	0,061	0,961	0,921	1,002
IMC	-0,053	0,381	0,949	0,843	1,068
FC	0,025	0,003	1,025	1,008	1,042
HTA	-0,557	0,009	0,573	0,377	0,87
diabetes	0,568	0,279	1,764	0,631	4,931
FEV ₁	0,002	0,793	1,002	0,987	1,018
PEF	-0,01	0,044	0,99	0,98	1
FEF _{25/75}	-0,005	0,151	0,995	0,988	1,002
Constante	5,337	0,000	207,935		
R ² Nagelkerke	17,3				
Especificidad %	68				
Sensibilidad %	61,7				
% Global	64,9				

Tabla 117. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,019	0,102	0,981	0,959	1,004
Perímetro A	-0,057	0,000	0,945	0,924	0,966
FC	0,025	0,002	1,025	1,009	1,042
HTA	-0,557	0,009	0,573	0,377	0,87
Diabetes	0,568	0,279	1,764	0,631	4,931
PEF	-0,01	0,049	0,99	0,98	1
FEF _{25/75}	-0,005	0,112	0,995	0,989	1,001
Constante	5,555	0,000	258,515		
R ² Nagelkerke	17,1				
Especificidad %	66,9				
Sensibilidad %	61,7				
% Global	64,4				

Tabla 118. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,039	0,001	0,962	0,94	0,985
IMC	0,01	0,836	1,01	0,921	1,107
Perímetro A	-0,058	0,003	0,944	0,908	0,981
FC	0,019	0,022	1,019	1,003	1,036
HTA	-0,657	0,004	0,518	0,333	0,807
Diabetes	2,166	0,001	8,724	2,382	31,948
Glucosa	-0,018	0,015	0,982	0,968	0,997
Creatinina	-2,855	0,003	0,058	0,009	0,369
HDL	-0,026	0,005	0,975	0,957	0,992
ALT	-0,014	0,056	0,986	0,972	1
Hematocrito	0,057	0,185	1,058	0,973	1,151
HCM	0,295	0,000	1,343	1,184	1,523
Leucocitos	0,455	0,000	1,575	1,368	1,814
Basófilos	1,057	0,144	2,878	0,697	11,882
Constante	-1,941	0,544	0,144		
R ² Nagelkerke	42,7				
Especificidad %	80,7				
Sensibilidad %	73,4				
% Global	77,1				

Tabla 119. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,04	0,001	0,961	0,939	0,984
FC	0,019	0,023	1,019	1,003	1,036
Perímetro A	-0,053	0,000	0,949	0,926	0,971
HTA	-0,64	0,004	0,527	0,34	0,819
Diabetes	2,104	0,001	8,2	2,259	29,77
Glucosa	-0,018	0,016	0,982	0,968	0,997
Creatinina	-2,808	0,003	0,06	0,01	0,374
HDL	-0,026	0,005	0,975	0,957	0,992
ALT	-0,013	0,066	0,987	0,973	1,001
Hematocrito	0,078	0,051	1,081	1	1,168
HCM	0,299	0,000	1,349	1,189	1,53
Leucocitos	0,51	0,000	1,666	1,472	1,884
Constante	-3,079	0,316	0,046		
R ² Nagelkerke	42,5				
Especificidad %	82,3				
Sensibilidad %	74,4				
% Global	78,4				

Tabla 120. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,028	0,008	0,972	0,952	0,993
Perímetro A	-0,035	0,046	0,966	0,934	0,999
IMC	-0,032	0,431	0,968	0,893	1,049
FC	0,029	0,000	1,03	1,014	1,046
HTA	-0,729	0,000	0,482	0,322	0,721
Diabetes	1,226	0,013	3,406	1,289	9,003
FEV ₁	-0,008	0,352	0,992	0,976	1,009
PEF	-0,01	0,063	0,99	0,98	1,001
FEF _{25/75}	-0,006	0,145	0,994	0,987	1,002
Constante	5,095	0,000	163,163		
R ² Nagelkerke	19,4				
Especificidad %	72,6				
Sensibilidad %	63,2				
% Global	68				

Tabla 121. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,026	0,013	0,974	0,954	0,994
Perímetro A	-0,045	0,000	0,956	0,936	0,976
FC	0,03	0,000	1,03	1,015	1,047
HTA	-0,705	0,001	0,494	0,331	0,737
Diabetes	1,244	0,011	3,47	1,323	9,099
PEF	-0,011	0,043	0,989	0,979	1
FEF _{25/75}	-0,008	0,021	0,992	0,986	0,999
Constante	4,664	0,000	106,102		
R ² Nagelkerke	19,1				
Especificidad %	71,2				
Sensibilidad %	62,7				
% Global	67				

Tabla 122. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,018	0,119	0,982	0,96	1,005
IMC	0,089	0,153	1,093	0,968	1,235
Perímetro A	-0,086	0,000	0,918	0,876	0,961
FC	0,012	0,155	1,012	0,995	1,03
HTA	-0,79	0,001	0,454	0,288	0,715
Diabetes	2,193	0,000	8,959	2,779	28,881
Glucosa	-0,027	0,000	0,973	0,958	0,988
Creatinina	-2,796	0,001	0,061	0,012	0,323
HDL	-0,03	0,002	0,971	0,953	0,989
ALT	-0,015	0,081	0,985	0,969	1,002
Hematocrito	0,111	0,009	1,117	1,028	1,214
HCM	0,223	0,000	1,25	1,11	1,406
Leucocitos	0,523	0,000	1,687	1,464	1,945
Basófilos	-0,077	0,903	0,926	0,268	3,199
Constante	-1,096	0,736	0,334		
R ² Nagelkerke	41,6				
Especificidad %	79,9				
Sensibilidad %	73,4				
% Global	76,8				

Tabla 123. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,02	0,086	0,981	0,959	1,003
FC	0,011	0,195	1,011	0,994	1,028
Perímetro A	-0,058	0,000	0,943	0,92	0,967
Glucosa	-0,026	0,001	0,975	0,96	0,989
Creatinina	-2,465	0,003	0,085	0,017	0,429
HTA	-0,774	0,001	0,461	0,294	0,722
Diabetes	2,151	0,000	8,59	2,703	27,3
HDL	-0,03	0,002	0,971	0,953	0,989
ALT	-0,014	0,1	0,986	0,971	1,003
Hematocrito	0,103	0,007	1,108	1,028	1,194
HCM	0,231	0,000	1,26	1,121	1,415
Leucocitos	0,519	0,000	1,681	1,483	1,906
Constante	-1,619	0,607	0,198		
R ² Nagelkerke	41,7				
Especificidad %	79,4				
Sensibilidad %	74,2				
% Global	76,9				

Tabla 124. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,011	0,301	0,989	0,97	1,01
Perímetro A	-0,043	0,037	0,958	0,919	0,997
IMC	-0,011	0,839	0,989	0,887	1,102
FC	0,023	0,002	1,024	1,008	1,039
HTA	-0,653	0,001	0,52	0,351	0,772
Diabetes	0,838	0,039	2,311	1,043	5,12
FEV ₁	-0,003	0,718	0,997	0,982	1,012
PEF	-0,009	0,095	0,991	0,98	1,002
FEF _{25/75}	-0,005	0,167	0,995	0,988	1,002
Constante	4,411	0,003	82,317		
R ² Nagelkerke	15				
Especificidad %	67,1				
Sensibilidad %	62,3				
% Global	64,8				

Tabla 125. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,012	0,246	0,988	0,969	1,008
Perímetro A	-0,046	0,000	0,955	0,935	0,975
FC	0,023	0,003	1,023	1,008	1,039
HTA	-0,651	0,001	0,522	0,353	0,771
Diabetes	0,833	0,04	2,301	1,039	5,099
PEF	-0,011	0,045	0,989	0,979	1
FEF _{25/75}	-0,006	0,059	0,994	0,988	1
Constante	4,43	0,001	83,931		
R ² Nagelkerke	15,4				
Especificidad %	68,3				
Sensibilidad %	64,3				
% Global	66,3				

Tabla 126. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,024	0,039	0,976	0,953	0,999
IMC	0,006	0,926	1,006	0,892	1,134
Perímetro A	-0,058	0,01	0,944	0,903	0,986
FC	0,02	0,03	1,02	1,002	1,039
HTA	-0,846	0,000	0,429	0,273	0,674
Diabetes	0,207	0,663	1,23	0,485	3,121
Glucosa	-0,008	0,157	0,992	0,981	1,003
Creatinina	-3,838	0,000	0,022	0,004	0,132
HDL	-0,033	0,000	0,968	0,951	0,985
ALT	-0,003	0,692	0,997	0,983	1,012
Hematocrito	0,066	0,118	1,068	0,983	1,16
HCM	0,143	0,014	1,154	1,03	1,293
Leucocitos	0,356	0,000	1,427	1,264	1,611
Basófilos	0,111	0,795	1,117	0,484	2,577
Constante	0,982	0,763	2,67		
R ² Nagelkerke	35,9				
Especificidad %	76,6				
Sensibilidad %	68,6				
% Global	72,7				

Tabla 127. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,024	0,04	0,976	0,954	0,999
FC	0,02	0,028	1,02	1,002	1,039
Perímetro A	-0,057	0,000	0,945	0,922	0,968
HTA	-0,838	0,000	0,433	0,276	0,677
Diabetes	0,19	0,687	1,209	0,48	3,043
Glucosa	-0,008	0,172	0,992	0,982	1,003
Creatinina	-3,87	0,000	0,021	0,003	0,126
HDL	-0,033	0,000	0,967	0,951	0,984
ALT	-0,003	0,63	0,997	0,982	1,011
Hematocrito	0,072	0,049	1,075	1	1,155
HCM	0,14	0,015	1,15	1,027	1,287
Leucocitos	0,361	0,000	1,435	1,282	1,606
Constante	0,882	0,777	2,416		
R ² Nagelkerke	36,1				
Especificidad %	76,2				
Sensibilidad %	68,6				
% Global	72,5				

Tabla 128. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,017	0,115	0,983	0,963	1,004
Perímetro A	-0,043	0,037	0,958	0,92	0,997
IMC	-0,027	0,634	0,973	0,871	1,088
FC	0,036	0,000	1,037	1,02	1,054
HTA	-0,763	0,000	0,466	0,308	0,707
Diabetes	0,353	0,322	1,423	0,708	2,86
FEV ₁	0,003	0,532	1,003	0,993	1,014
PEF	-0,009	0,082	0,991	0,98	1,001
FEF _{25/75}	-0,008	0,011	0,992	0,985	0,998
Constante	4,074	0,006	58,789		
R ² Nagelkerke	19,7				
Especificidad %	70,6				
Sensibilidad %	61,7				
% Global	66,4				

Tabla 129. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,018	0,097	0,983	0,962	1,003
Perímetro A	-0,052	0,000	0,949	0,929	0,97
FC	0,036	0,000	1,037	1,02	1,054
HTA	-0,777	0,000	0,46	0,304	0,695
Diabetes	0,351	0,324	1,421	0,707	2,857
PEF	-0,009	0,082	0,991	0,981	1,001
FEF _{25/75}	-0,008	0,011	0,992	0,987	0,998
Constante	4,488	0,001	88,936		
R ² Nagelkerke	19,4				
Especificidad %	70,4				
Sensibilidad %	61,4				
% Global	66,1				

Tabla 130. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,032	0,007	0,968	0,946	0,991
IMC	-0,14	0,034	0,87	0,764	0,99
Perímetro A	-0,003	0,892	0,997	0,951	1,044
FC	0,027	0,003	1,027	1,009	1,046
HTA	-0,578	0,013	0,561	0,355	0,887
Diabetes	0,98	0,084	2,663	0,877	8,083
Glucosa	-0,027	0,002	0,974	0,957	0,991
Creatinina	-1,289	0,096	0,275	0,06	1,258
HDL	-0,021	0,028	0,98	0,962	0,998
ALT	0,002	0,819	1,002	0,988	1,016
Hematocrito	0,003	0,94	1,003	0,931	1,081
HCM	0,205	0,001	1,228	1,09	1,383
Leucocitos	0,368	0,000	1,444	1,273	1,638
Basófilos	1,711	0,000	5,536	2,436	12,579
Constante	-1,522	0,647	0,218		
R ² Nagelkerke	38,8				
Especificidad %	82,3				
Sensibilidad %	69,1				
% Global	76,3				

Tabla 131. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,03	0,008	0,971	0,95	0,992
FC	0,028	0,001	1,029	1,012	1,046
Perímetro A	-0,049	0,000	0,952	0,93	0,975
HTA	-0,63	0,004	0,533	0,349	0,814
Diabetes	1,101	0,046	3,006	1,018	8,874
Glucosa	-0,028	0,001	0,972	0,956	0,988
Creatinina	-1,543	0,034	0,214	0,051	0,887
HDL	-0,024	0,007	0,976	0,959	0,993
ALT	0,002	0,811	1,002	0,988	1,015
Hematocrito	0,071	0,037	1,074	1,004	1,148
HCM	0,265	0,000	1,304	1,162	1,462
Leucocitos	0,416	0,000	1,516	1,348	1,705
Constante	-4,417	0,158	0,012		
R ² Nagelkerke	35,5				
Especificidad %	79,9				
Sensibilidad %	68,7				
% Global	74,8				

Tabla 132. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,028	0,009	0,972	0,952	0,993
Perímetro A	-0,018	0,393	0,982	0,941	1,024
IMC	-0,12	0,042	0,887	0,79	0,996
FC	0,036	0,000	1,037	1,021	1,053
HTA	-0,331	0,098	0,718	0,486	1,062
Diabetes	0,447	0,303	1,564	0,668	3,659
FEV ₁	-0,011	0,139	0,989	0,974	1,004
PEF	-0,001	0,567	0,999	0,996	1,002
FEF25/75	-0,009	0,004	0,991	0,984	0,997
Constante	5,845	0,000	345,401		
R ² Nagelkerke	20,6				
Especificidad %	75,9				
Sensibilidad %	58,2				
% Global	68				

Tabla 133. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,025	0,016	0,975	0,955	0,995
Perímetro A	-0,054	0,000	0,947	0,927	0,968
FC	0,038	0,000	1,039	1,023	1,055
HTA	-0,338	0,088	0,713	0,484	1,051
Diabetes	0,466	0,277	1,594	0,688	3,696
PEF	-0,001	0,428	0,999	0,995	1,002
FEF _{25/75}	-0,013	0,000	0,987	0,982	0,992
Constante	5,07	0,000	159,137		
R ² Nagelkerke	19,5				
Especificidad %	75,6				
Sensibilidad %	56,2				
% Global	66,9				

Tabla 134. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,036	0,003	0,965	0,943	0,988
IMC	-0,07	0,279	0,933	0,822	1,058
Perímetro A	-0,024	0,304	0,976	0,933	1,022
FC	0,014	0,13	1,014	0,996	1,032
HTA	-0,57	0,012	0,565	0,363	0,88
Diabetes	0,903	0,107	2,468	0,822	7,407
Glucosa	-0,01	0,23	0,99	0,973	1,006
Creatinina	-1,936	0,021	0,144	0,028	0,744
HDL	-0,03	0,001	0,971	0,953	0,988
ALT	-0,024	0,005	0,976	0,96	0,993
Hematocrito	0,055	0,18	1,056	0,975	1,144
HCM	0,203	0,001	1,225	1,089	1,378
Leucocitos	0,414	0,000	1,512	1,342	1,704
Basófilos	0,571	0,063	1,77	0,969	3,234
Constante	-2,029	0,534	0,131		
R ² Nagelkerke	36,5				
Especificidad %	84,3				
Sensibilidad %	64,3				
% Global	75,9				

Tabla 135. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,033	0,006	0,968	0,946	0,99
FC	0,013	0,127	1,013	0,996	1,031
Perímetro A	-0,045	0,000	0,956	0,934	0,979
HTA	-0,572	0,01	0,564	0,364	0,874
Diabetes	0,855	0,127	2,352	0,783	7,065
Glucosa	-0,011	0,204	0,989	0,973	1,006
Creatinina	-1,97	0,017	0,139	0,027	0,708
HDL	-0,031	0,001	0,97	0,952	0,988
ALT	-0,023	0,005	0,977	0,961	0,993
Hematocrito	0,092	0,009	1,097	1,024	1,175
HCM	0,211	0,000	1,235	1,097	1,39
Leucocitos	0,433	0,000	1,542	1,371	1,734
Constante	-3,562	0,254	0,028		
R ² Nagelkerke	35,6				
Especificidad %	85				
Sensibilidad %	65				
% Global	76,6				

Tabla 136. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,031	0,003	0,969	0,949	0,99
Perímetro A	-0,023	0,292	0,978	0,937	1,02
IMC	-0,093	0,116	0,911	0,812	1,023
FC	0,024	0,003	1,025	1,008	1,041
HTA	-0,485	0,019	0,616	0,411	0,924
Diabetes	0,834	0,041	2,302	1,036	5,115
FEV ₁	0,834	0,041	2,302	1,036	5,115
PEF	-0,013	0,016	0,987	0,976	0,998
FEF _{25/75%}	0,000	0,975	1	0,997	1,004
Constante	6,343	0,000	568,315		
R ² Nagelkerke	17				
Especificidad %	79,1				
Sensibilidad %	47,5				
% Global	65,7				

Tabla 137. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,029	0,007	0,972	0,952	0,992
Perímetro A	-0,049	0,000	0,952	0,933	0,972
FC	0,025	0,002	1,026	1,01	1,042
HTA	-0,479	0,018	0,619	0,416	0,923
Diabetes	0,797	0,05	2,22	1,001	4,921
PEF	-0,018	0,001	0,982	0,973	0,992
FEF _{25/75}	-0,001	0,51	0,999	0,994	1,003
Constante	5,454	0,000	233,587		
R ² Nagelkerke	15,8				
Especificidad %	79,8				
Sensibilidad %	47,1				
% Global	66				

ANEXO 4: MODELOS PRELIMINARES EN FUMADORES CON RESPECTO EXFUMADORES**OBTENIDOS DE FORMA MANUAL**

En las tablas 138 a 151, se muestran los modelos elaborados a partir de los modelos preliminares del ANEXO 3, que no se han seleccionado como modelo final. El modelo 1 (mod.1), se diferencia del final porque este no se incluye la edad ni la FC y el modelo 2 (mod.2), se diferencia del final porque este incluye la edad y la frecuencia. En el modelo definitivo se decidió mantener la edad, ya que ésta aportaba a los modelos manuales una mejor clasificación global de los sujetos.

Tabla 138. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 (mod.1).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,062	0,000	0,94	0,918	0,963
HTA	-0,594	0,009	0,552	0,353	0,864
Diabetes	1,393	0,052	4,028	0,988	16,422
Glucosa	-0,019	0,019	0,981	0,965	0,997
Creatinina	-1,663	0,023	0,19	0,045	0,799
HDL	-0,023	0,01	0,977	0,959	0,995
Hematocrito	0,126	0,002	1,135	1,046	1,231
HCM	0,255	0,000	1,291	1,134	1,469
Leucocitos	0,404	0,000	1,498	1,318	1,702
PEF	-0,013	0,006	0,987	0,977	0,996
Constante	-3,941	0,193	0,019		
R ² Nagelkerke	36,1				
Especificidad %	75,9				
Sensibilidad %	70,4				
% Global	73,2				

Tabla 139. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2009 (mod.2).

2009	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,024	0,061	0,976	0,952	1,001
Perímetro A	-0,06	0,000	0,942	0,919	0,965
FC	0,014	0,115	1,014	0,997	1,033
HTA	-0,591	0,013	0,554	0,348	0,881
Diabetes	1,44	0,045	4,221	1,031	17,283
Glucosa	-0,019	0,026	0,982	0,966	0,998
Creatinina	-1,566	0,036	0,209	0,048	0,904
HDL	-0,023	0,012	0,977	0,96	0,995
Hematocrito	0,116	0,005	1,123	1,035	1,219
HCM	0,276	0,000	1,318	1,154	1,505
Leucocitos	0,387	0,000	1,473	1,295	1,677
PEF	-0,012	0,016	0,988	0,979	0,998
Constante	-4,281	0,169	0,014		
R ² Nagelkerke	37,1				
Especificidad %	76,6				
Sensibilidad %	71				
% Global	73,9				

Tabla 140. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 (mod.1).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,05	0,000	0,951	0,929	0,973
HTA	-0,72	0,001	0,487	0,312	0,759
Diabetes	2,668	0,000	14,417	3,236	64,235
Glucosa	-0,025	0,002	0,976	0,961	0,991
Creatinina	-2,951	0,002	0,052	0,008	0,329
HDL	-0,02	0,039	0,981	0,962	0,999
Hematocrito	0,081	0,042	1,085	1,003	1,173
HCM	0,258	0,000	1,295	1,143	1,467
Leucocitos	0,503	0,000	1,653	1,461	1,871
PEF	-0,015	0,001	0,985	0,975	0,994
Constante	-0,898	0,774	0,407		
R ² Nagelkerke	41				
Especificidad %	76,6				
Sensibilidad %	73,7				
% Global	75,2				

Tabla 141. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2010 (mod.2).

2010	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,038	0,001	0,962	0,94	0,985
Perímetro A	-0,05	0,000	0,951	0,929	0,974
FC	0,016	0,069	1,016	0,999	1,033
HTA	-0,69	0,003	0,502	0,318	0,791
Diabetes	2,562	0,001	12,956	2,883	58,216
Glucosa	-0,022	0,005	0,978	0,963	0,993
Creatinina	-2,814	0,003	0,06	0,009	0,396
HDL	-0,019	0,048	0,981	0,963	1
Hematocrito	0,082	0,042	1,086	1,003	1,175
HCM	0,287	0,000	1,333	1,171	1,518
Leucocitos	0,491	0,000	1,634	1,44	1,855
PEF	-0,016	0,001	0,984	0,975	0,994
Constante	-1,485	0,644	0,227		
R ² Nagelkerke	42,5				
Especificidad %	77,9				
Sensibilidad %	73,3				
% Global	75,6				

Tabla 142. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 (mod.1).

2011	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,062	0,000	0,94	0,917	0,963
HTA	-0,719	0,001	0,487	0,314	0,755
Diabetes	1,87	0,001	6,487	2,066	20,372
Glucosa	-0,027	0,000	0,973	0,959	0,988
Creatinina	-2,55	0,002	0,078	0,015	0,401
HDL	-0,022	0,021	0,978	0,959	0,997
Hematocrito	0,103	0,008	1,109	1,028	1,197
HCM	0,227	0,000	1,254	1,114	1,413
Leucocitos	0,511	0,000	1,667	1,467	1,896
PEF	-0,011	0,026	0,989	0,979	0,999
Constante	-1,1	0,73	0,333		
R ² Nagelkerke	39,7				
Especificidad %	77,3				
Sensibilidad %	70,1				
% Global	73,7				

Tabla 143. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2011 (mod.2).

2011	B	p	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad	-0,017	0,134	0,983	0,961	1,005
PA	-0,059	0,000	0,942	0,919	0,966
FC	0,011	0,228	1,011	0,993	1,028
HTA	-0,723	0,002	0,485	0,308	0,765
Diabetes	1,85	0,002	6,358	2,023	19,983
Glucosa	-0,026	0,001	0,974	0,959	0,989
Creatinina	-2,393	0,004	0,091	0,018	0,476
HDL	-0,022	0,026	0,979	0,96	0,997
Hematocrito	0,097	0,013	1,101	1,02	1,189
HCM	0,24	0,000	1,271	1,126	1,435
Leucocitos	0,505	0,000	1,657	1,456	1,887
PEF	-0,011	0,033	0,989	0,979	0,999
Constante	-1,678	0,607	0,187		
R ² Nagelkerke	40,2				
Especificidad %	78				
Sensibilidad %	72				
% Global	75				

Tabla 144. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 (mod.1).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,055	0,000	0,947	0,924	0,969
HTA	-0,922	0,000	0,398	0,254	0,624
Diabetes	-0,017	0,972	0,983	0,382	2,527
Glucosa	-0,006	0,264	0,994	0,984	1,005
Creatinina	-3,617	0,000	0,027	0,005	0,157
HDL	-0,03	0,001	0,971	0,954	0,988
Hematocrito	0,102	0,005	1,108	1,031	1,191
HCM	0,11	0,057	1,116	0,997	1,249
Leucocitos	0,386	0,000	1,471	1,312	1,65
PEF	-0,016	0,003	0,985	0,975	0,995
Constante	0,787	0,796	2,196		
R ² Nagelkerke	36,3				
Especificidad %	77,7				
Sensibilidad %	71,7				
% Global	74,8				

Tabla 145. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2012 (mod.2).

2012	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	-0,019	0,099	0,981	0,958	1,004
Perímetro A	-0,059	0,000	0,943	0,92	0,966
FC	0,018	0,061	1,018	0,999	1,037
HTA	-0,91	0,000	0,403	0,254	0,639
Diabetes	0,024	0,96	1,025	0,394	2,667
Glucosa	-0,007	0,227	0,993	0,983	1,004
Creatinina	-3,64	0,000	0,026	0,004	0,161
HDL	-0,029	0,001	0,971	0,954	0,989
Hematocrito	0,087	0,02	1,091	1,014	1,174
HCM	0,115	0,048	1,122	1,001	1,258
Leucocitos	0,365	0,000	1,44	1,283	1,617
PEF	-0,014	0,007	0,986	0,976	0,996
Constante	1,493	0,64	4,451		
R ² Nagelkerke	37,5				
Especificidad %	78,3				
Sensibilidad %	69,7				
% Global	74,2				

Tabla 146. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 (mod.1).

2013	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,003	0,2	0,997	0,993	1,002
HTA	-0,618	0,004	0,539	0,355	0,817
Diabetes	1,183	0,037	3,263	1,075	9,905
Glucosa	-0,028	0,001	0,973	0,957	0,988
Creatinina	0,081	0,017	1,084	1,015	1,158
HDL	0,235	0,000	1,265	1,13	1,416
Hematocrito	0,416	0,000	1,516	1,349	1,704
HCM	-0,048	0,000	0,953	0,932	0,975
Leucocitos	0,618	0,004	1,856	1,224	2,814
PEF	-1,183	0,037	0,306	0,101	0,93
Constante	-2,563	0,407	0,077		
R ² Nagelkerke	32,4				
Especificidad %	80,4				
Sensibilidad %	66,4				
% Global	74,1				

Tabla 147. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2013 (mod.2).

2013	B	p	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad	-0,029	0,011	0,972	0,951	0,993
PA	-0,05	0,000	0,952	0,93	0,974
FC	0,027	0,002	1,027	1,01	1,044
HTA	-0,571	0,009	0,565	0,368	0,866
Diabetes	1,154	0,045	3,171	1,029	9,776
Glucosa	-0,028	0,001	0,972	0,956	0,988
Creatinina	-1,571	0,031	0,208	0,05	0,863
HDL	-0,027	0,003	0,974	0,956	0,991
Hematocrito	0,072	0,037	1,075	1,005	1,15
HCM	0,253	0,000	1,288	1,147	1,446
Leucocitos	0,403	0,000	1,496	1,329	1,684
PEF	-0,002	0,253	0,998	0,993	1,002
Constante	-3,38	0,292	0,034		
R ² Nagelkerke	35,1				
Especificidad %	79,2				
Sensibilidad %	69,7				
% Global	74,9				

Tabla 148. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 (mod.1).

2014	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,015	0,004	0,985	0,975	0,995
HTA	-0,695	0,002	0,499	0,322	0,773
Diabetes	0,683	0,22	1,98	0,666	5,889
Glucosa	-0,012	0,141	0,988	0,972	1,004
Creatinina	0,089	0,012	1,093	1,02	1,171
HDL	0,203	0,001	1,225	1,089	1,378
Hematocrito	0,453	0,000	1,573	1,399	1,77
HCM	-0,057	0,000	0,944	0,923	0,967
Leucocitos	0,695	0,002	2,003	1,293	3,103
PEF	-0,683	0,22	0,505	0,17	1,503
Constante	-2,667	0,392	0,069		
R ² Nagelkerke	35,4				
Especificidad %	83,5				
Sensibilidad %	61,8				
% Global	74,3				

Tabla 149. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en el 2014 (mod.2).

2014	B	p	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad	-0,033	0,006	0,967	0,945	0,99
PA	-0,056	0,000	0,946	0,924	0,969
FC	0,008	0,354	1,008	0,991	1,026
HTA	-0,642	0,005	0,526	0,337	0,821
Diabetes	0,614	0,267	1,847	0,624	5,467
Glucosa	-0,009	0,264	0,991	0,975	1,007
Creatinina	-1,629	0,05	0,196	0,038	1,003
HDL	-0,028	0,002	0,972	0,955	0,99
Hematocrito	0,085	0,016	1,089	1,016	1,168
HCM	0,223	0,000	1,25	1,108	1,41
Leucocitos	0,443	0,000	1,557	1,38	1,757
PEF	-0,015	0,003	0,985	0,975	0,995
Constante	-2,485	0,437	0,083		
R ² Nagelkerke	36,7				
Especificidad %	83				
Sensibilidad %	60,5				
% Global	73,4				

Tabla 150. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en subcohorte con imagen mod.1).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Perímetro A	-0,011	0,109	0,989	0,976	1,002
HTA	-0,639	0,033	0,528	0,293	0,951
Diabetes	0,892	0,174	2,44	0,674	8,838
Glucosa	-0,007	0,458	0,993	0,975	1,012
Creatinina	0,011	0,828	1,011	0,918	1,113
HDL	0,137	0,086	1,147	0,981	1,342
Hematocrito	0,512	0,000	1,669	1,416	1,966
HCM	-0,056	0,001	0,945	0,915	0,977
Leucocitos	0,639	0,033	1,895	1,052	3,412
PEF	-0,892	0,174	0,41	0,113	1,485
Constante	2,653	0,527	14,197		
R ² Nagelkerke	35,3				
Especificidad %	82,9				
Sensibilidad %	64,7				
% Global	75,2				

Tabla 151. Modelo preliminar de fumadores respecto a exfumadores en subcohorte con imagen mod.2).

Subcohorte imagen	B	p	Exp(B)	IC 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Edad	-0,038	0,137	0,963	0,916	1,012
PA	-0,058	0,001	0,943	0,912	0,975
FC	0,003	0,802	1,003	0,977	1,03
HTA	-0,621	0,042	0,537	0,295	0,977
Diabetes	0,978	0,143	2,658	0,718	9,848
Glucosa	-0,007	0,472	0,993	0,974	1,012
Creatinina	-2,94	0,008	0,053	0,006	0,466
HDL	-0,024	0,046	0,977	0,954	1
Hematocrito	0,01	0,847	1,01	0,916	1,113
HCM	0,135	0,094	1,145	0,977	1,341
Leucocitos	0,516	0,000	1,675	1,419	1,976
PEF	-0,009	0,184	0,991	0,977	1,004
Constante	4,747	0,297	115,249		
R ² Nagelkerke	36				
Especificidad %	81,8				
Sensibilidad %	65,4				
% Global	74,8				

ANEXO 5: MODELOS PRELIMINARES OBTENIDOS A PARTIR DEL PROCEDIMIENTO AUTOMÁTICO Y MODELOS PRELIMINARES OBTENIDOS DE FORMA MANUAL EN LA SUBCOHORTE CON IMAGEN.

A continuación, en las tablas 152 a 155, se detallan los modelos obtenidos a partir de los métodos automáticos de regresión logística, mediante pasos hacia adelante (forward) y pasos hacia atrás (backward), analizando el RCV (según el calcio coronario) ajustados por el hábito tabáquico (fumador y no fumador), y las variables sociodemográficas, las antropométricas, las constantes vitales, el consumo de alcohol, las enfermedades de RCV, el evento CV, los marcadores biológicos y los funcionales.

Tabla 152. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,719	0,023	2,053	1,105	3,815
Edad	0,063	0,033	1,065	1,005	1,129
basófilos	1,405	0,015	4,075	1,317	12,614
Constante	-5,323	0,001	0,005		
R ² Nagelkerke	12,4				
Especificidad %	87,8				
Sensibilidad %	34,1				
% Global	67,7				

Tabla 153. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,987	0,003	2,683	1,406	5,12
Perímetro A	0,043	0,217	1,044	0,975	1,119
IMC	-0,099	0,295	0,906	0,753	1,09
Dislipemia	1,149	0,023	3,155	1,176	8,469
Urea	0,024	0,162	1,024	0,99	1,059
ALT	-0,022	0,105	0,979	0,954	1,005
Hematocrito	0,078	0,167	1,082	0,968	1,209
Neutrófilos	-0,016	0,439	0,984	0,944	1,025
Constante	-6,677	0,041	0,001		
R ² Nagelkerke	12,3				
Especificidad %	84,2				
Sensibilidad %	39,8				
% Global	67,6				

Tabla 154. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,89	0,003	2,436	1,342	4,422
HTA	0,679	0,026	1,972	1,086	3,578
Dislipemia	1,065	0,028	2,9	1,121	7,5
Constante	-2,234	0,000	0,107		
R ² Nagelkerke	11,7				
Especificidad %	88,9				
Sensibilidad %	28,7				
% Global	66,2				

Tabla 155. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,881	0,009	2,413	1,25	4,658
Edad	0,037	0,304	1,038	0,967	1,114
Perímetro A	-0,132	0,168	0,876	0,726	1,057
IMC	0,015	0,242	1,016	0,99	1,042
FC	0,675	0,045	1,964	1,016	3,798
HTA	1,028	0,04	2,797	1,046	7,476
Dislipemia	-0,028	0,198	0,972	0,932	1,015
FVC	0,03	0,124	1,03	0,992	1,07
FEV ₁	-3,796	0,127	0,903	0,890	1,23
Constante	0,881	0,009	2,413		
R ² Nagelkerke	14,5				
Especificidad %	84,6				
Sensibilidad %	35,7				
% Global	65,9				

En las Tablas 156 y 157 se muestran los modelos con las variables más significativas elaborados a partir de los modelos preliminares automáticos, que no se han seleccionado como modelo final. El modelo 1 (mod.1), se diferencia del final porque este no incluye el IMC ni el FEV₁, la sensibilidad de este modelo es baja (36 %), al introducir el FEV₁ observamos en el modelo 2 (mod.2) como la sensibilidad aumenta a un 40,7 %. Pero el porcentaje global de clasificación era menor al 70%. Comprobamos que al introducir además el IMC, como se observa en el modelo definitivo (Tabla 74), aumentamos la especificidad de un 86,7 % a un 88,2 % y conseguimos un porcentaje global de clasificación del 70,4 %

Tabla 156. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores (mod.1).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,873	0,005	2,394	1,301	4,403
Edad	0,05	0,092	1,051	0,992	1,114
HTA	0,599	0,053	1,82	0,992	3,341
Dislipemia	0,984	0,043	2,675	1,029	6,951
Hematocrito	0,045	0,414	1,046	0,939	1,165
Constante	-6,712	0,016	0,001		
R ² Nagelkerke	13,8				
Especificidad %	87,5				
Sensibilidad %	36				
% Global	68,3				

Tabla 157. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a no fumadores (mod.2).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/no	0,927	0,005	2,526	1,33	4,796
Edad	0,049	0,098	1,05	0,991	1,113
HTA	0,623	0,047	1,864	1,009	3,444
Dislipemia (1)	0,997	0,041	2,711	1,04	7,065
FEV ₁	-0,005	0,581	1,005	0,986	1,025
hematocrito	0,043	0,44	1,044	0,937	1,163
Constante	-7,162	0,014	0,001		
R ² Nagelkerke	13,9				
Especificidad %	86,8				
Sensibilidad %	40,7				
% Global	69,6				

A continuación, en las Tablas 158 a 161, se detallan los modelos obtenidos a partir de los métodos automáticos de regresión logística, mediante pasos hacia adelante (forward) y pasos hacia atrás (backward), analizando el RCV (según el calcio coronario) ajustados por el hábito tabáquico (fumador y exfumadores), y las variables sociodemográficas, las antropométricas, las constantes vitales, el consumo de alcohol, las enfermedades de RCV, el evento CV, los marcadores biológicos y los funcionales.

Tabla 158. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores con variables de estudio y marcadores biológicos (forward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,24	0,339	1,272	0,777	2,081
Edad	0,072	0,007	1,075	1,02	1,133
APO-A1	-0,015	0,019	0,985	0,973	0,997
Dislipemia	1,116	0,014	3,053	1,25	7,453
Constante	-3,109	0,064	0,045		
R ² Nagelkerke	8,7				
Especificidad %	87,6				
Sensibilidad %	26,7				
% Global	64,1				

Tabla 159. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores con variables de estudio y marcadores biológicos (backward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,03	0,922	1,031	0,563	1,887
TAS	-0,013	0,28	0,987	0,963	1,011
HTA	0,831	0,02	2,297	1,139	4,632
Diabetes	0,363	0,523	1,438	0,472	4,379
Dislipemia	1,113	0,024	3,043	1,16	7,981
IMC	-0,044	0,359	0,957	0,872	1,051
Edad	0,082	0,004	1,086	1,026	1,149
Bilirrubina	0,339	0,432	1,403	0,602	3,27
Urea	0,017	0,277	1,017	0,986	1,049
APO-A1	-0,015	0,03	0,985	0,971	0,999
ALT	-0,012	0,291	0,988	0,966	1,01
Hematocrito	-0,128	0,028	0,88	0,785	0,986
VCM	0,142	0,055	1,152	0,997	1,332
HCM	-0,25	0,179	0,779	0,54	1,122
linfocitos	0,031	0,148	1,031	0,989	1,075
Monocitos	-0,144	0,067	0,866	0,742	1,01
Basófilos	1,338	0,019	3,812	1,251	11,617
Constante	-2,026	0,658	0,132		
R ² Nagelkerke	18,8				
Especificidad %	84,6				
Sensibilidad %	42,3				
% Global	68,2				

Tabla 160. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores con variables de estudio y marcadores funcionales (forward).

Subcohorta imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,52	0,025	1,682	1,067	2,651
HTA	0,512	0,029	1,669	1,053	2,645
Dislipemia	0,967	0,022	2,629	1,153	5,996
Constante	-1,721	0,000	0,179		
R ² Nagelkerke	6				
Especificidad %	92,2				
Sensibilidad %	18,7				
% Global	63				

Tabla 161. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores con variables de estudio y marcadores funcionales (backward).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,626	0,014	1,871	1,134	3,086
Edad	0,046	0,06	1,047	0,998	1,099
Perímetro A	0,027	0,334	1,027	0,973	1,084
IMC	-0,094	0,22	0,91	0,783	1,058
TAS	-0,011	0,324	0,99	0,969	1,01
HTA	0,759	0,016	2,137	1,153	3,958
Dislipemia	0,968	0,023	2,632	1,14	6,078
FEV ₁	0,009	0,291	1,009	0,992	1,026
Constante	-3,863	0,155	0,021		
R ² Nagelkerke	9,7				
Especificidad %	90,4				
Sensibilidad %	28,2				
% Global	66,4				

En la Tablas 162 y 163 se muestran los modelos con las variables más significativas elaborados a partir de los modelos preliminares automáticos, que no han sido seleccionados como modelo definitivo. El modelo 1 (mod.1), no incluye el hábito tabáquico ni el IMC. observamos que presenta un porcentaje global de calcificación > 70 %, pero la sensibilidad es baja. Al introducir el hábito tabáquico (fumador y exfumador) en el modelo 2 (mod.2), vemos como conseguimos aumentar la sensibilidad, aunque perdemos especificidad, pero esta sigue siendo elevada (82,5 %). En el modelo final (tabla 75) al incluir el IMC aumentamos la sensibilidad (45,1 %), la especificidad (85,9 %) y el porcentaje global (70 %), por eso fue seleccionado.

Tabla 162. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores (mod.1).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Edad	0,072	0,004	1,075	1,023	1,13
HTA	0,552	0,021	1,737	1,086	2,779
Dislipemia	0,918	0,025	2,504	1,119	5,6
APO-A1	-0,013	0,042	0,987	0,975	1
Hematocrito	1,091	0,07	1,913	1,828	2,008
VCM	0,063	0,033	1,065	1,005	1,128
Linfocitos	0,009	0,608	1,009	0,975	1,044
Monocitos	-0,096	0,151	0,909	0,798	1,035
Basófilos	1,212	0,018	3,361	1,234	9,15
FEV ₁	-0,012	0,13	1,012	0,996	1,028
Constante	-6,899	0,06	0,001		
R ² Nagelkerke	13,9				
Especificidad %	91,6				
Sensibilidad %	31,5				
% Global	70,5				

Tabla 163. Modelo preliminar de RCV en fumadores respecto a exfumadores (mod.2).

Subcohorte imagen	B	p	OR	IC 95 % para OR	
				Inferior	Superior
Fumador/ Ex	0,191	0,513	1,211	0,683	2,147
EDAD	0,082	0,003	1,086	1,028	1,147
HTA	0,608	0,024	1,836	1,084	3,112
Dislipemia	1,165	0,016	3,205	1,245	8,248
APO-A1	-0,014	0,038	0,986	0,972	0,999
Hematocrito	-0,131	0,019	0,877	0,786	0,978
VCM	0,054	0,106	1,056	0,989	1,128
Linfocitos	0,03	0,14	1,031	0,99	1,073
Monocitos	-0,138	0,066	0,871	0,751	1,009
basófilos	1,205	0,028	3,337	1,142	9,744
FEV ₁	-0,014	0,131	1,015	0,996	1,034
Constante	-5,467	0,181	0,004		
R ² Nagelkerke	17,3				
Especificidad %	82,5				
Sensibilidad %	42,1				
% Global	66,7				