

**EVALUACION DE LA INFLUENCIA DEL TABACO
NEGRO SOBRE LA SALUD**

UNIVERSIDAD CEU-CARDENAL HERRERA.
DEPARTAMENTO DE FARMACIA.
MARIA BEJARANO VILA. 2014.

INDICE

	Pág.
1. Justificación	1
1.1. Tabaquismo, un riesgo.	3
1.2. Antecedentes	7
2. Hipótesis. (Relación tabaco-negro-SALUD)	11
3. Objetivos. (Estudio clínico casos-control)	15
4. Plan de trabajo.	19
5. Introducción	25
5.1. Antecedentes y generalidades sobre tabaco y tabaquismo	25
5.1.1. Descripción del tabaco	25
5.1.2. Historia del tabaco	29
5.1.3. Composición química del tabaco	31
5.1.4. Propiedades y usos del tabaco	33
5.1.5. Tipos de tabaco	36
5.2. Antecedentes sobre patologías relacionadas con el consumo de tabaco	39
5.2.1. Patologías relacionadas con el tabaco	40
5.3. Antecedentes y generalidades sobre la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	43
5.3.1. Descripción de la enfermedad	43
5.3.2. Manifestaciones fisiopatológicas de EPOC	46
5.3.3. Clasificación EPOC. Espirometrías	47
5.3.4. Tipos de obstrucción respiratoria	49
5.3.5. Incidencia y prevalencia de EPOC en España	50
5.3.6. Costes sanitarios de la enfermedad	52
5.3.7. Desarrollo, evolución y esperanza de vida de EPOC.	55
5.3.8. Variables predictivas y variables de resultado	56
5.4. Antecedentes y generalidades sobre neumonía y tuberculosis	58
5.4.1. Descripción de las enfermedades	58
5.4.2. Prevalencia y costes de la NMN	60
5.4.3. Prevalencia y costes de la TBC	61
5.5. Antecedentes y generalidades sobre Enfermedad cardiovascular (ECV)	61

5.5.1. Descripción de la enfermedad	61
5.5.2. Epidemiología y coste sanitario de ECV en España	63
5.6. Antecedentes y generalidades sobre Enfermedades del Sistema Digestivo (ESD)	66
5.6.1. Descripción de la enfermedad	66
5.6.2. Epidemiología y coste sanitario en España	67
5.7. Antecedentes y generalidades sobre el cáncer	68
5.7.1. Descripción de la enfermedad	69
5.7.2. Epidemiología y coste sanitario del Cáncer en España	70
6. Material y Método	79
6. 1.Diseño	81
6.1.1. Definiciones	82
6.1.2. Estimación de la muestra	85
6.1.3. Selección de sujetos y centro sanitario	86
6. 2.VARIABLES DE ESTUDIO	88
6.2.1. Variables antropométricas	88
6.2.2. Variables sobre hábitos tabáquicos	89
6.2.3. Variables sobre el estado de salud del sujeto	89
6.3. Procedimientos de obtención de las variables	91
6.4. Método de análisis	96
6.4.1. Depuración errores y corrección de casos y controles	96
6.4.2. Validación	96
6.4.3. Secuencia de análisis	97
6.4.4. Contraste estadístico	98
7. Resultados	101
7.1. Tamaño y descripción de la muestra	103
7.2. Características de la población	104
7.2.1. Características antropométricas	104
7.2.2. Características sobre consumo de tabaco	105
7.2.3. Características sobre el estado de Salud del sujeto	106
7.3. Contraste de variables	171
7.3.1. Análisis secuencial	171

7.3.2. Análisis secuencial estratificado	178
7.3.3. Regresión logística binaria multivariante	184
8. Discusión.	190
9. Conclusiones.	200
10. Bibliografía	205
11. Agradecimientos	

1. JUSTIFICACION

1 .JUSTIFICACION

1.1. Importancia del tabaco y tabaquismo.

Los riesgos que se derivan del tabaco son complejos y heterogéneos, por ello comprender el perjuicio que supone para la salud es decisivo en aquellas personas que procuran abandonar el hábito tabáquico.

Según datos aportados por “La estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud” (2009), el tabaco produce en España 60.000 muertes cada año y es la causa más importante de EPOC y de cáncer de pulmón. Diferentes encuestas (SEPAR, CIS, OCU, CNPT) evalúan cada año los datos que al tabaquismo se refiere, los resultados son bastante homogéneos y arrojan cifras de prevalencia que oscilan entre el 31,6% en hombres y el 21,5% en mujeres.

The American Cancer Society's Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures (2013) señala al tabaco como la mayor causa de enfermedad y muerte prematura en Estados Unidos.

Las razones que encaminan a multitud de personas a poner fin al consumo de tabaco son diversas y abarcan desde motivos económicos, ambientales, familiares a

aquellos relacionados con los riesgos que del tabaco se derivan, por todo ello se pretende exponer de forma detallada la bibliografía existente y actual sobre los peligros originados por el consumo de tabaco.

El tabaco incrementa la posibilidad de padecer:

-Enfermedades cardiovasculares: Villablanca (2013) comenta la relación directa entre consumidores de tabaco y el riesgo de padecer aneurismas, según "A Clinician's Guide to the ABCs of Cardiovascular Disease Prevention" (2013), abandonar el hábito del tabaco reduce los riesgos de padecer enfermedades cardiovasculares. El consumo de cigarrillos casi duplica el riesgo que tiene una persona de sufrir un accidente cerebrovascular (Ockene y Miller, 1997). Además, el consumo de cigarrillos produce una disminución del flujo sanguíneo al provocar el estrechamiento de las arterias, así, los fumadores tienen 10 veces más probabilidad que los no fumadores de presentar enfermedad vascular periférica (Fielding *et al*, 1998).

-Cáncer: Lee (2013) relaciona el tabaco con un mayor riesgo de padecer cáncer en el tracto superior del sistema digestivo. Warren y Cummings (2013) explican que el 85% de los casos de cáncer de pulmón son producidos por el tabaco con una relación dosis-dependiente, y según Vermaelen y Bruselle (2013), las personas fumadoras con EPOC tienen de dos a cuatro veces más riesgo de padecer cáncer de pulmón que los no fumadores. El 20% de los casos de cáncer de colon se relacionan con el consumo de tabaco. Derry (2013) comenta que la exposición al tabaco es un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de colon. Hill (2013) expone que las causas más importantes de padecer cualquier tipo de cáncer son el tabaco y el alcohol. Por último, Xi (2013) publica que los mecanismos que inducen carcinogénesis pulmonar están relacionados directamente con la exposición al humo del tabaco.

-Patologías pulmonares: Leberl *et al* (2013) aclaran que la patogenia de la EPOC es prevenible debido a que la principal causa de su desarrollo es el tabaquismo, que puede ser evitado. La combustión del tabaco origina un humo que contiene más de 5000 sustancias químicas, de entre las cuales se han llegado a identificar más de 200 agentes carcinógenos y gran variedad de otros agentes irritantes y tóxicos, tanto para los ojos como para las vías respiratorias superiores (Rodgman, 2013). La relación existente entre tabaquismo y desarrollo de EPOC, es un hecho más demostrado cada día, según Bousquet (2010), el tabaco es el factor de riesgo más importante en las enfermedades crónicas respiratorias. "Health care guideline" señala el tabaquismo

como el responsable del 80-90% de los casos de EPOC y Pagoto (2011) descubre una relación directa entre el hábito de fumar y la EPOC.

-Enfermedades del sistema digestivo: Rubenstein *et al* (2013) señalan al tabaco como factor de riesgo en patologías del aparato digestivo. Rebours *et al* (2013) indican la existencia de una relación dosis-dependiente entre tabaquismo y el riesgo de padecer pancreatitis alcohólica. Atendiendo a Pandol (2012), el consumo de tabaco se considera uno de los factores de riesgo más importantes en el cáncer de páncreas. Otro estudio realizado por Smyth *et al* (2012) expone como el consumo de tabaco incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (existiendo previamente patología gástrica).

-Problemas durante la etapa reproductiva y en recién nacidos: El consumo de cigarrillos tiene muchos efectos negativos en la fertilidad tanto de hombres como de mujeres. En el embarazo produce nacimientos prematuros y bajo peso del neonato, y tras el nacimiento aumenta el riesgo de sufrir muerte súbita del lactante (U.S. Department of health and human services, 2004). Los recién nacidos expuestos al humo indirecto de cigarrillos tienen más posibilidad de padecer, asma, infecciones pulmonares (neumonía, tuberculosis, bronquiolitis) y muerte súbita.

-En mujeres posmenopáusicas: el consumo de tabaco produce depauperación en la densidad ósea comparándolo con aquellas mujeres que carecen de este hábito. Así, las mujeres que fuman tienen mayor riesgo de fractura de cadera que las no fumadoras (U.S Department of health and human services, 2001).

-De forma incidental: en las personas expuestas regularmente al humo del tabaco, se detentan ciertos riesgos asociados a enfermedades circulatorias, Cáncer y reacciones súbitas en ojos, nariz, garganta y vías respiratorias bajas.

A los efectos dañinos anteriormente citados se pueden integrar otros que el consumo de cigarrillos tiene sobre la salud: sistema nervioso central y periférico, sistema endocrino, y neuromuscular (Oficina de tabaquismo y salud, 2004).

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008) señala el tabaquismo como una de las patologías prevenibles que mayor morbimortalidad produce. Se estima que para el año 2030 el tabaco será la mayor causa de muerte y discapacidad, y morirán más de ocho millones de personas por año, causando más muertes que la suma de las provocadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el uso ilegal de drogas, las lesiones causadas por accidentes de tráfico, los suicidios y los asesinatos

(McGinnis *et al*, 1993). El tabaco mata a casi seis millones de personas cada año, de las cuales cinco millones son consumidores de tabaco y el resto son personas expuestas al humo de forma pasiva (OMS, 2013). Los fumadores viven un promedio de 10-20 años menos que los no fumadores, siendo la pérdida de años de vida mayor según la cantidad de tabaco que se fume. Además de la alta prevalencia y morbimortalidad, el tabaquismo genera elevados costes; actualmente el coste sanitario de las seis principales enfermedades asociadas al consumo de tabaco supone un gasto, por sí mismo, del 75% de la recaudación anual por impuestos sobre el tabaco y se estima entre 437.000 y 604.000 millones de pesetas (2626,42 y 3630,11 millones de euros respectivamente calculado con datos del 2001) al año en España (Saiz *et al*, 2003).

El peligro de fumar radica no sólo en los problemas derivados del tabaquismo, también hay que tener en cuenta que una de las propiedades más importantes de la nicotina es su naturaleza adictiva. Hay dos tipos principales de dependencia asociada al tabaquismo: dependencia farmacológica y dependencia conductual. Como define la Asociación Psiquiátrica Americana, el síndrome de abstinencia de la nicotina está presente cuando:

- se ha consumido diariamente nicotina durante al menos varias semanas.
- la interrupción brusca o reducción en la cantidad de nicotina consumida es seguida en un plazo de 24 horas por al menos cuatro de los siguientes signos: ganas de fumar, irritabilidad, frustración o cólera, ansiedad, dificultad de concentración, inquietud, impaciencia, insomnio y aumento del apetito o del peso corporal.

Por todo lo expuesto, la OMS ha promovido diversas iniciativas, como el Día Mundial sin tabaco, (31 de mayo) destinadas a la lucha antitabáquica. En enero de 2004, la OMS reunió a profesionales sanitarios con la finalidad de extremar las medidas antitabaco. Como desenlace de esta asamblea se publica el Convenio Marco para el control del tabaco en la población mundial. La Administración ha difundido la necesidad de abordar este gran problema de salud ratificando el Convenio Marco de la OMS el 30 de diciembre de 2004.

El 1 de enero de 2006, entró en nuestro país en vigor la Ley 28/2005 de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y publicidad de los productos de tabaco. La ley consta de un amplio preámbulo con 2 apartados en los que se explica con claridad los contenidos y

objetivos que tiene, y 5 capítulos de disposiciones, en los que se desarrollan los 5 grandes ejes de actuación (Ley 28/2005, 2005):

- Ilegalizar la publicidad y promoción del tabaco.
- Incrementar su precio.
- Normalizar ampliamente los espacios públicos libres de humo.
- Ofrecer programas educativos eficaces a las nuevas generaciones.
- Apoyar a las personas que quieran dejar de fumar.

Posteriormente se publica, en el Boletín Oficial del Estado, la Ley antitabaco que prohíbe consumir cigarrillos en todos los espacios públicos con carácter general. 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. Dos son los colectivos especialmente beneficiados de esta medida: por un lado, el de menores, grupo especialmente sensible de población que está expuesto al humo del tabaco en los lugares públicos cerrados; por otro lado, el de trabajadores del sector de la hostelería que se encuentra claramente desprotegido con respecto al resto de los trabajadores, al estar expuestos al humo de tabaco ajeno.

La estrategia concreta de la Comisión Europea, es ampliar la prohibición de fumar en espacios cerrados en todos los Estados miembros de la Unión Europea en 2012, posición que ratifica España, en diciembre de 2004, en el Convenio Marco para el Control del Tabaco y posteriormente culmina con la ley 42/2010, que modifica la Ley 28/2005, y que pretende aumentar los espacios libres de humo del tabaco.

1.2. Antecedentes

El presente trabajo de investigación considera como antecedente esencial, el estudio poblacional que desarrolló Zamora (2007), de donde se desprende la siguiente conclusión: *“El tipo de tabaco consumido influye en la frecuencia de presentación de patologías asociadas al tabaquismo”*. Dicho estudio no presenta un diseño previo de la población diana y tiene lugar fuera del ámbito puramente hospitalario, sin embargo muestra unos resultados interesantes que inician un nuevo planteamiento, del que sobreviene el punto de partida de la hipótesis de este proyecto de investigación.

El trabajo realizado por Zamora (2007) cuenta con un protocolo de caracterización morfológica e histológica de distintas marcas de tabaco rubio y tabaco negro, así como con el análisis de diferentes proporciones de picadura de tabaco. De este estudio se dedujo que el tabaco negro es de peor calidad que el tabaco rubio, por la presencia de contaminación, principalmente hongos, aunque también se encontraron organismos unicelulares. En la discusión se plantea la posible relación entre la mala calidad de este tipo de tabaco y la mayor frecuencia de aparición de patologías en aquellos fumadores que lo consumen.

Como consecuencia de dicho estudio, la Generalitat Valenciana (Conselleria de Sanidad) financia un proyecto de investigación denominado "Evaluación de la Influencia del tabaco negro sobre la salud. Calidad del tabaco negro *versus* tabaco rubio". El equipo investigador responsable del proyecto se compromete a obtener dos ensayos paralelos fruto de este análisis y cuyo resultado origina esta Tesis. Dos comités evaluadores consideraron previamente el Diseño del estudio.

En la información sobre la composición del humo de tabaco se incluye a la nicotina y a otras sustancias nocivas como amoníaco, benzopireno, cianuro de hidrógeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono y restos de plomo y arsénico (estos últimos originados por los pesticidas que se utilizan en el cultivo y por la ubicación de los campos cercanos, en muchos casos, a grandes vías de circulación). Jareño-Esteban *et al* (2013) indican la presencia de productos de destrucción celular en el humo expirado por fumadores (activos y pasivos).

A pesar de la escasez de datos en la literatura, algunos trabajos demuestran una asociación entre tabaco negro y EPOC (Jaén Díaz *et al*, 2003) y entre tabaco negro y cáncer de vejiga (Samanic *et al*, 2006).

Existen, además, numerosos trabajos en los que se relacionan patologías graves con el tabaquismo (Alonso-Gordo, 1998; Bartechi *et al*, 1994; Fernberg *et al*, 2007; Scherer, 1999; Tonini, 2013), otros en los que se trata la adicción del tabaco (Scherer, 1999), otros tienen como objetivo un grupo de riesgo concreto (Hugg *et al*, 2008; Spiandorello *et al*, 2007; Webb *et al*, 2007), o se estudia la emisión de sustancias tóxicas derivadas de la combustión de los cigarrillos o cigarros (Stephens, 2007; Takahashi *et al*, 2013; Sutton *et al*, 1982) e incluso se evalúa el gasto económico provocado por el tabaquismo (Pinget *et al*, 2007).

Sin embargo, hay pocos trabajos en la literatura en los que se evalúe el daño producido por el tabaco negro y el provocado por el tabaco rubio. Alonso-Gordo (1998) en el capítulo "Tabaco y cáncer" del libro blanco de prevención del tabaquismo (Becoña, 1998), comenta que, según Estapé *et al.* (1987) y Spangler y Salisbury (1995) existe una clara relación entre el cáncer oral y los mascadores de hoja de tabaco, y también relata que Momas *et al.* (1994) han realizado estudios que demuestran un mayor riesgo de los fumadores de tabaco negro de padecer cáncer de vejiga. Millet *et al.*, (2009) analiza extractos fermentados de hoja de tabaco y concluye una mayor presencia en los mismos de metabolitos derivados de la nicotina.

El tipo de tabaco se diferencia en el proceso de secado que termina por afectar a su composición. El tabaco rubio se seca al sol, al fuego, ahumado, etc. y no fermenta. El tabaco negro, generalmente se seca al aire, pero siempre sufre un proceso de fermentación, lo que conlleva el desarrollo de hongos productores de tal fenómeno. Este proceso quizá favorezca la entrada de hongos que puedan colonizar los tejidos de la hoja y producir esporas, provocando todo ello el aumento de partículas en el humo. También es importante señalar que la zona de la hoja presente en la picadura del cigarrillo no es un tema intrascendente, ya que los parénquimas, aunque son más ricos en metabolitos secundarios, no producen tanto humo como otros presentes en la nervadura o sistema vascular de dicha hoja (por ejemplo xilema). Por lo tanto, establecer la calidad de la picadura de los cigarrillos puede contribuir a conocer el daño que estos producen y así poder establecer medidas preventivas que incluso abarquen el proceso de fabricación de los cigarrillos. Según Zamora (2007) existe una asociación entre el tipo de tabaco y las patologías asociadas al tabaquismo.

Para explicar las diferencias entre tabaco rubio y negro se ha sugerido una diferente composición en aminas aromáticas (Vineis y Pirastu, 1997). El tabaco negro tiene mayor concentración de N-nitrosamina y 2-naftilaminas que el tabaco rubio (Vineis *et al.*, 1988). Además los niveles sanguíneos de 4-aminobifenilos y compuestos de otras aminas aromáticas son más elevados en fumadores de tabaco negro que en fumadores de tabaco rubio (Bryant *et al.*, 1988). Por último la eliminación de mutágenos por orina es mayor entre los fumadores de tabaco negro (Mohtashamipur *et al.*, 1987; Malaveille *et al.*, 1989).

En el estudio llevado a cabo por Zamora, 2007 se concluyó que el riesgo de sufrir ciertas patologías como la enfermedad vascular periférica, EPOC, enfermedad respiratoria aguda y gástrica es mayor en los fumadores de tabaco negro que en fumadores de tabaco rubio. Según dichos resultados el tabaco negro presentaría

menor calidad debido a una mayor presencia de materias extrañas afectando de forma directa la calidad del tabaco con la presencia de tóxicos en las membranas alveolares.

Considerando que la EPOC es una enfermedad producida por detrimento de la función pulmonar es más coherente pensar que el perjuicio que del tabaco negro (de baja calidad) se deriva se constituya intrínsecamente a nivel pulmonar en el caso de la EPOC que en otras enfermedades donde la lesión es colateral y no directa. Además, la frecuencia de hospitalizaciones por esta enfermedad es elevada y suficiente para el desarrollo de un estudio clínico casos-control con un tamaño muestral elevado.

2. HIPOTESIS

2 .HIPOTESIS

El antecedente principal del presente trabajo de investigación comprende un estudio poblacional (encuestas en Farmacia a 500 sujetos) donde se encontró que el tabaco negro influye en la frecuencia de presentación de ciertas patologías (enfermedad vascular periférica, EPOC, enfermedad respiratoria aguda y enfermedad gástrica). La frecuencia de presentación de enfermedades respiratorias era diferente entre hombres y mujeres, siendo superior en el sexo masculino; y el tabaco negro se asoció a un mayor número de intentos de abandono del hábito. Será nuestro cometido averiguar en qué grado influyen dichas variables en esta prevalente enfermedad (EPOC), y de forma general en la salud.

Del proyecto; “Aplicación de técnicas morfológicas e histológicas al control de calidad del tabaco”. Entidad financiadora: Conselleria de Sanidad. Dirección General de Salud Pública Ref.012/08 se concluye la existencia de materiales duros que espesan el humo y lo hacen más irritante, además de la presencia de hongos. La investigación financiada implica dos tesis doctorales, una de ellas la que continúa el estudio que en esta última se comenzó y pretende extrapolar aquel resultado a una población mayor.

La **hipótesis** desde la que se desarrolló la investigación toma como premisa, **“la existencia de una estrecha relación entre el tabaco negro y el riesgo de sufrir algunas patologías del aparato respiratorio ligadas directamente al tabaquismo, como EPOC y enfermedad respiratoria aguda”**.

Esta relación estaría ligada a la baja calidad de este tipo de tabaco que le confiere características que aumentan la irritabilidad del sistema respiratorio.

Partiendo de los resultados de aquellas investigaciones, en el presente trabajo se pretende, buscar la relación entre tabaco negro y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cuantificarla (en caso de existir).

Así, la pregunta de investigación que se plantea desde el inicio de este proyecto de tesis es:

Si el tabaco es un elemento irritante o toxico para el tejido pulmonar y el tabaco negro presenta una menor calidad que le puede conferir un mayor potencial irritativo, ¿presentaran los consumidores de tabaco negro mayor proporción de EPOC y otras patologías asociadas que los consumidores de tabaco rubio o que los no consumidores?

De forma secundaria, se plantea la hipótesis de que el tipo de tabaco consumido influye sobre las patologías que se presentan derivadas indirectamente del tabaquismo.

3. OBJETIVOS

3 .OBJETIVOS

Los objetivos que se derivan de la hipótesis anteriormente planteada son:

- 3.1. Evaluar la relación entre el desarrollo de EPOC y enfermedades relacionadas de forma directa (Neumonía, bronquitis, tuberculosis y EPOC) con el hábito de fumar tabaco negro.
- 3.2. Cuantificar la relación entre algunas patologías ligadas de forma indirecta -no respiratoria- con el hábito de fumar (ECV, ESD, Cáncer) de mayor incidencia entre los fumadores y el tipo de tabaco consumido.
- 3.3. Comparar dicha relación con los pacientes enfermos no expuestos al factor de riesgo, es decir establecer proporciones entre expuestos y no expuestos al factor que se estudia.
- 3.4. Estudiar la influencia de factores que afectan al producto (tabaco) y otros que afectan al sujeto (pacientes): sexo, tiempo de consumo, marca de tabaco...

Con la consecución de dichos objetivos se espera extraer conclusiones para acometer acciones de importancia en la lucha antitabáquica, y para aplicar medidas específicas encaminadas a prevenir las enfermedades de mayor incidencia. Además, de evaluar como influye el consumo de un determinado tipo de tabaco en la salud.

4. PLAN DE TRABAJO

4 .PLAN DE TRABAJO

Teniendo en cuenta la hipótesis y los objetivos planteados, se diseña un estudio aplicando técnicas epidemiológicas.

En un primer momento, la epidemiología observa rigurosamente la realidad sin intentar modificarla (Nivel descriptivo) y a partir del mismo elabora hipótesis explicatorias para los fenómenos que se estudian.

El esquema de trabajo se resume en los siguientes puntos:

1. Revisión bibliográfica
2. Diseño del estudio
3. Definir variables
4. Recogida de datos
5. Análisis variables
6. Discusión resultados

Durante el diseño del estudio y recogida de datos se debe reflexionar sobre la validez de la hipótesis planteada, sometiéndola a verificación de acuerdo con la estrategia escogida. Posteriormente con el análisis de resultados se acepta o rechaza la hipótesis nula, en la etapa de discusión.

5. INTRODUCCION

5 .INTRODUCCION

5.1. Antecedentes y generalidades sobre tabaco y tabaquismo

5.1.1. Descripción del tabaco

La planta de tabaco es una especie que pertenece a la familia botánica *Solanaceae*. Según las últimas clasificaciones botánicas (APG III, 2009), esta familia comprende entre 98 géneros y de 2700 especies, distribuida por todo el mundo, especialmente diversificada en Suramérica y Centroamérica tropical (Fig. 1).

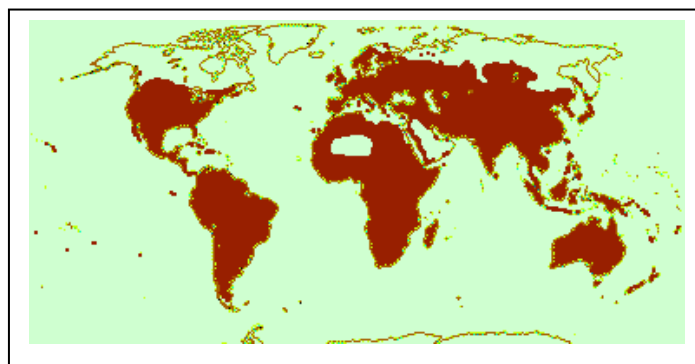


Figura 1. Distribución de la mayor parte de la familia Solanaceae

Es una familia de gran importancia económica, ya que contiene muchas plantas alimenticias, medicinales, tóxicas, narcóticas o alucinógenas, estimulantes como el tabaco y otras con otros usos como las que presentan alcaloides insecticidas.

En general, los caracteres morfológicos que definen a la familia son (APG III, 2009);

Hábito: arbustos, árboles, enredaderas, plantas herbáceas. Las plantas leñosas presentan madera usualmente blanda.

Hojas: alternas, simples o menos frecuentemente pinnaticompuestas; láminas frecuentemente algo carnosas, márgenes enteros o variadamente lobados, pero sin dientes agudos.

Inflorescencias: terminales, axilares, o emergentes desde un tallo entre los nudos, las inflorescencias son cimosas paniculadas o racimosas.

Flores: actinomorfas o zigomorfas, usualmente bisexuales o unisexuales. **Cáliz** usualmente 5 lobado, lobos nunca imbricados, tubo (y a veces los lobos) frecuentemente agrandado en el fruto. **Corola** gamopétala, usualmente 5-lobada. **Androceo** de 4-5 estambres, base de los filamentos anclada al tubo de la corola, anteras dehiscentes longitudinalmente o poricidas; nectario frecuentemente presente en la base del ovario. **Gineceo** gamocarpelar, ovario súpero, carpelos usualmente 2, raramente 5, lóculos 2, estilo 1, estigma a veces 2 lobado, nunca partido; placentación axilar, óvulos pocos a numerosos.

Frutos: cápsulas o bayas.

Semillas: usualmente numerosas, prismáticas, a veces aladas, o aplanadas, reniforme; embrión recto o curvo.

Siendo los caracteres de diagnóstico:

- Arbustos, árboles, enredaderas o hierbas.
- Hojas alternas, usualmente simples; láminas nunca con dientes agudos
Flores con base en los filamentos de los estambres anclada al tubo de la corola; lóculos 2
- Frutos cápsulas o bayas

La familia *Solanaceae* incluye al género *Nicotiana* L. que es originario de América, Australia, África suroccidental y sur del Pacífico (Fig. 2). Actualmente comprende entre 67 y 70 especies con elevado contenido en alcaloides, especies medicinales y algunas ornamentales. Se trata de hierbas, en su mayoría anual-bienales, de ramillos frecuentemente pegajosos por el indumento de pelos glandulares (Ruiz de la Torre, 2006).

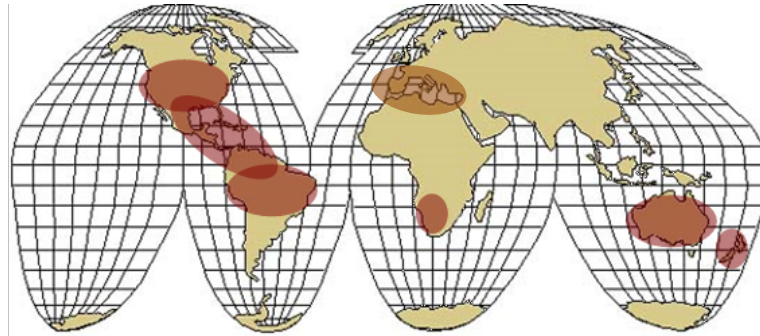


Figura 2. Distribución del género *Nicotiana* L..

Desde el punto de vista morfológico éste genero se caracteriza por la presencia de (Tutin et al., 2001; Ruiz de la Torre, 2006):

- Planta anual o vivaz que alcanza de 1 a 3 m de altura.
- Raíz larga y fibrosa y un tallo erecto, redondo y piloso que se ramifica en su parte superior.
- Hojas alternas, simples, enteras, pecioladas o sentadas. De 50 cm de longitud o más, ovaladas o lanceoladas, algo decurrentes, pilosas y de color verde pálido, con las venas en resalto en la cara inferior, de bordes enteros (Fig. 3).



Figura.3. Hojas *Nicotiana tabacum*

- Las flores, muy numerosas, nacen en la sumidad del tallo y de las ramas, y forman panículas muy ramificadas. Son actinomorfas o zigomorfas cortamente pedunculadas.

Presentan:

- cáliz subgloboso, atubular, algunas veces campanulado o cupuliforme, con 5 dientes más cortos que la corola, persistente y envolviendo el fruto maduro. De 12-25 mm.
- corola tubular-cónica y con tubo largo y estrecho, bruscamente extendido en limbo ancho, a veces cónico-estrecho; 5 lóbulos erectos, enteros. De 30 a 55 mm, infundibuliforme de color amarillento verdoso ensanchándose más arriba de la mitad para formar una estrella de cinco puntas con otros tantos pliegues de color rosa pálido.
- Estambres 5 con filamentos iguales o no, por lo general incluidos en el tubo corolino e insertos en su estrechamiento; antenas de dehiscencia longitudinal, de menos de 2 mm. y con o sin conectivo.
- Ovario bilocular, instalado sobre un disco grueso, óvulos numerosos.
- Fruto capsular, de 15-20 mm, de forma elíptica o globosa, dehiscente con 2-4 valvas o ranuras apicales; semillas abundantes, diminutas (rapé), de conformación y estructura superficial muy variables.

5.1.2. Historia del tabaco

Las primeras culturas que usaron las hojas de tabaco para fumarlas fueron los mayas hace mil quinientos años. Su legado de peculiares tallas y grabados demuestran cómo este pueblo centroamericano dio al fumar un carácter religioso y ceremonial. Imágenes como sacerdotes fumando en actitud de adoración al sol, auguraron el éxito de un cultivo que, sin duda, revolucionó la vida en el campo.

Algunos pueblos de la América precolombina no sólo emplearon el tabaco con fines rituales, sino que llegó a ser utilizado como remedio curativo. Y es que los nativos mayas estaban convencidos de que la enfermedad era producida por un mal espíritu que se apoderaba o habitaba en el enfermo, y sólo podía ser expulsado de él mediante el humo del tabaco.

En el Nuevo Mundo se cosechaban dos especies diferentes en estado silvestre:

- *Nicotiana rústica* L., cuyo cultivo tenía lugar en México, el este de América y Canadá, que se caracterizaba por la presencia de una hoja estrecha con un alto contenido en nicotina, con un sabor tan amargo que se fumaba en pipa, lo que dio lugar a la famosa pipa de la paz.
- *Nicotiana tabacum* L., caracterizada por su hábito alto, con hoja ancha y de sabor mucho más suave que la anterior.

A finales del siglo XII, los aztecas invadieron el territorio maya y asimilaron la costumbre de fumar tabaco. Sin embargo, dieron al fumar un carácter más social que religioso, ya que lo más importante se centró únicamente en la magnificencia y el refinamiento de los utensilios de fumar. Los aztecas conservaron la costumbre hasta la llegada de los españoles a principios del siglo XVI.

Para los europeos, el tabaco fue descubierto por dos marinos españoles que, cumpliendo órdenes de Colón, exploraban el interior de la isla de Cuba y hacía ya un mes que la Pinta, la Niña y la Santa María habían tocado tierra. Fueron las playas de San Salvador el escenario del gran hallazgo del tabaco. Cuando los dos marinos llegaron a la orilla, los nativos les recibieron con frutas, jabalinas de madera y ciertas hojas secas que desprendían una peculiar fragancia. Fue uno de estos dos marinos, Rodrigo de Jerez, quien a su vuelta a España no dudó en introducir la costumbre de

fumar tabaco, por lo que tuvo que pagar un alto precio, ya que la Inquisición lo encarceló por practicar algo pecaminoso e infernal.

Sin embargo, el hábito de fumar se puso de moda y en el siglo XVI éste había sido adquirido por todo tipo de clases sociales, distinguiendo la pipa, entre las más elevadas y sofisticadas, y el rollo de hojas como precursor del cigarro puro, entre las más populares. Al principio, los frailes fueron los más entusiastas plantadores de tabaco, en las huertas cerradas de sus conventos, lo utilizaban con fines ornamentales y medicinales. Así, el hecho de que el tabaco se cultivara preferentemente en estos lugares cerrados, llevó más tarde a dar el nombre de “estancos” a los comercios donde debía venderse el producto.

En este paseo por la historia no hay que olvidar dos curiosas anécdotas que, sin duda, contribuyeron a la expansión del tabaco y que tuvieron lugar en Francia e Inglaterra. La primera de ellas tiene por protagonista al embajador francés Jean Nicot, cuya buena acción puso de moda el fumar. La Reina Catalina de Médicis, quien sufría fuertes jaquecas, hizo caso al ilustre cuando le recomendó que lo tomara aspirándolo por la nariz. Los dolores desaparecieron y el rumor hizo que el tabaco, como remedio curativo, se extendiera por toda Francia y el resto de Europa. Cuando el botánico sueco Linneo publicó su *Species Plantarum*, no dudó en elegir, para la especie, el nombre de *Nicotiana tabacum*, en homenaje al embajador.

La segunda anécdota llega de la mano de los primeros navegantes ingleses, que bajo las órdenes de Sir Walter Raleigh, exploraron las costas orientales de Norteamérica. Su descubrimiento fue el estado de Virginia, que dio nombre al tipo de tabaco allí cultivado, y el cual no tardó en introducirse en la Inglaterra de la reina Isabel I. Años después, el tabaco se convirtió en la base económica de las colonias inglesas de la metrópoli. Y así es como los grandes viajes marítimos de los siglos XVI, XVII y XVIII alrededor del mundo contribuyeron a llevar el tabaco y el hábito de fumarlo hasta las costas de Asia, África y Oceanía. Su culminación tuvo por protagonista al siglo XIX, en plena efervescencia del movimiento romántico.

En un principio, el tabaco que llegaba a España era de los indígenas, pero, debido a la gran demanda nacional que existió en nuestro país a partir de la segunda mitad del siglo XVI, comenzó a llegar de la mano de los colonos.

El desarrollo del tabaco comenzó en la marinería, para extenderse después a los sectores marginales y grupos sociales de rentas muy bajas. Sin embargo, la evolución del hábito de fumar tabaco dio lugar a que los grupos de rentas más altas se

apropiaran de esta práctica, produciéndose así un aumento del consumo que no escapó a la sutileza de Hacienda. Poco a poco, esta abrumadora expansión del tabaco hizo que los gobiernos vieran la posibilidad de un gran negocio. El aumento del consumo provocó una mayor fabricación y venta, lo que obligó a sustituir la fabricación artesanal por la industrial, y se fue creando un comercio internacional que, hoy en día, sigue teniendo mucha importancia.

A principios del s. XVII (1620) empieza a funcionar en Sevilla la primera fábrica de tabacos española 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. En ellas se comenzó elaborando polvo de tabaco, muy apreciado en toda Europa, y más tarde cigarrillos puros hechos con hojas producidas de las colonias Españolas de ultramar. La gran influencia de las fábricas españolas no disminuyó cuando, bastantes años después de su puesta en funcionamiento lo hicieran otras francesas, alemanas o italianas. Más tarde, en el año 1717, un real Decreto de la Corona de España dio lugar a la fundación de la primera fábrica de tabaco en Cuba, la Real Factoría de La Habana, implantando así un régimen de monopolio para la naciente industria cubana.

A lo largo del siglo XVIII, los precios del tabaco se dispararon, lo que contribuyó a un aumento de la presión fiscal y a un acercamiento del fumar hacia los grupos adinerados. El consumo de rapé (tabaco aspirado) se convertía en el mayor ritual costumbrista y social de Europa propio de las sociedades burguesas y aristocráticas y el tabaco de humo (sin previa elaboración) quedaba destinado entonces al resto de la sociedad.

Pero a finales de este siglo se produjo un cambio en los hábitos de consumo de tabaco. De nuevo, los grupos sociales con más renta acabaron por apropiarse del tabaco de humo, hasta entonces considerado como mercancía marginal, por lo que Sevilla se lanzó a la confección del cigarrillo puro, abandonando cada vez más el rapé. Poco después se unirían a esta producción las factorías de Madrid, Alicante, La Coruña, San Sebastián y Bilbao, lo que hizo del cigarrillo el gran protagonista del nuevo panorama social.

5.1.3. Composición química del tabaco

Según Samet (2002), la composición química de compuestos mayoritarios (Tabla 1) que presenta el tabaco es;

Materiales partículas	15-40 mg
Dióxido de carbono	10-23 mg
Nicotina	1,0-23 mg
Acetaldehído	0,5-1,2 mg
Cianuro de Hidrogeno	110-300 mg
Benceno	20-50 mg
N-Nitrosornicotina	200-300 ng
N-Nitrosopirrolidina	0-110 ng
Cloruro de vinilo	1,3-16 ng
Benzopireno	20-40 ng
4- Aminobifenil	2,4-4,6 mg

Tabla 1. Concentraciones de algunos agentes activos en el humo del tabaco.

Los tabacos se cultivan para la producción de hojas destinadas a ser fumadas. Son plantas tóxicas, cuyo contenido en alcaloides es muy variable y depende del modo de cultivo y de la variedad botánica. El principio activo más importante del tabaco es la nicotina, un alcaloide líquido, incoloro, que pardea y se oscurece en contacto con el aire y bajo la acción de la luz, de sabor picante, que persiste largo tiempo. Las hojas lo contienen en cantidades muy variables, generalmente en la proporción de 1 a 2 %. Sin embargo, hay variedades con muy poca nicotina y otras muy ricas en este alcaloide, llegando al 12 % (Font Quer, 1981).

Cuando la planta se dispone a florecer y posteriormente a fructificar, el contenido nicotínico de las hojas disminuye considerablemente, sin que se acumule en las semillas, porque éstas carecen de este alcaloide. Las hojas fermentadas, destinadas a la elaboración de tabaco para fumar, especialmente tabaco negro también lo contienen en menor cantidad que las hojas simplemente desecadas (Font Quer, 1981).

El humo del tabaco contiene sustancias activas dañinas para nuestra salud (Riazanov, 2003) de ellas más de 40 son cancerígenas, benzopireno (De Stefani, 1991; Chen, 2013; Qamar, 2012), cloruro de vinilo (Brandt-Rauf, 2012), aminobifenil (Kurchenco, 1991), n-nitrosaminas (Al Ali, 2013; Stepanov, 2012), acetaldehído (Salaspuro, 2011), dióxido de carbono (Abolhassani, 2009).

Según Reinskje (2011), existen 98 compuestos químicos del tabaco con propiedades cancerígenas, y que afectan directamente al sistema cardiovascular, respiratorio y favorecen el desarrollo de tumores y cáncer.

Además de la nicotina, se hallan en menor cantidad otros alcaloides y bases diversas como nornicotina, semejante a la nicotina y muy volátil, nicotoína, nicotelina, pirrolidina, 1,2-β-piridilpiperdina, isoamilamina, benzo pireno, 4 metilnitrosamina, etc.... que son productos de degradación (Borgerding, 2013). También contienen alrededor de 0,04 % de esencia de tabaco, resinas, glucósidos, uno de los cuales desprende cianhídrico, así como diversos ácidos orgánicos, cítrico, málico, oxálico, etc. Además, la presencia de metales (hierro, cobre, aluminio, zinc, boro, manganeso y magnesio) en los cigarrillos varia de unas marcas a otras y del tabaco negro al tabaco rubio, (Pérez-Bernal, 2011) y diversos investigadores han evidenciado la toxicidad de los mimos en la salud (Egiebor, 2013).

Químicamente, encender un cigarro es iniciar un proceso de destilación seca que complica aún más la variedad de productos contenidos en el tabaco de fumar. En el humo de este tabaco se hallan amoníaco, piridina y sustancias semejantes, las cuales descomponen las sales nicotínicas. De esta manera, la nicotina, que es mucho más volátil que sus sales, pasa al humo en mayor cantidad y es arrastrada por él hacia el otro extremo del cigarrillo, frío y húmedo, donde se condensa.

5.1.4. Propiedades y usos del tabaco

Las propiedades beneficiosas del tabaco se han utilizado a lo largo de los siglos en diversas formas de aplicación (Font Quer, 1981). Así, contra el estreñimiento agudo y pertinaz, se emplearon los enemas de tabaco. Para ello se preparaba una infusión de hojas sin fermentar, con 1 gr. de hojas y 100 gr. de agua. Las lavativas de tabaco se han utilizado también para expulsar las lombrices intestinales.

La aplicación externa de hojas de tabaco es irritante y en forma de emplasto parece útil en el tratamiento de las hemorroides, aplicando hojas húmedas en la zona afectada por espacio de 3-4 horas. Los emplastos también se han recomendado en

ciertas afecciones cutáneas y el jugo de sus hojas se puede utilizar como linimento rubefaciente en caso de dolores neurálgicos, haciendo friegas a lo largo del trayecto doloroso.

Sin embargo, en Fitoterapia el tabaco ha caído en desuso como remedio. Pero el empleo de sus hojas para fumar perdura desde largos siglos sin dar señales de decadencia. Las hojas secas se usaban metidas en una pipa y puestas al fuego, luego se absorbía el humo hacia el estómago, para ser luego expelido a través de la nariz; así confortaba la cabeza y corregía el aliento difícil. Los aficionados a tomar su polvo por la nariz decían que “les hacía no sentir los trabajos de la vida” (Berdonces i Serra, 1996).

Además, el tabaco es un narcótico que provoca un incremento de la salivación y de la emisión de orina. Es decir, produce un efecto sedante, discretamente diurético, sialagogo (estimula la secreción salivar) y vomitivo.

En lo que respecta a la nicotina, al combustionarse da lugar a metil-piridinas, estas sustancias tienen efectos tóxicos sobre el corazón y las arterias, y son potencialmente cancerígenas sobre el sistema respiratorio y urinario. Estos efectos, en el caso del tabaco se ven aumentados, tanto por el tabaco en sí como por el alquitrán del papel de fumar. De esta forma, el tabaco produce alteraciones en la función digestiva y circulatoria y por lo que se refiere al sistema cardiovascular, causa contracción vascular, palpitaciones y arritmia cardiaca. Finalmente, el hábito de fumar se considera una de las causas principales de la degeneración arterial.

La dosis letal de nicotina es próxima a 60 mg (*per os*) para un adulto. La velocidad de eliminación del alcaloide y la tolerancia que se presenta rápidamente explican que el fumador no sufra una intoxicación aguda y que, únicamente, los fumadores principiantes y los no fumadores que se encuentran en una atmósfera tabáquica manifiesten malestar debido a los efectos de la nicotina (taquicardia, náuseas, etc.). La nicotina se absorbe con gran facilidad a través de la piel, por las mucosas y por vía pulmonar. Actúa a distintos niveles:

- estimula el sistema nervioso central y provoca, si la dosis es suficiente, temblores y convulsiones; estimula igualmente los centros respiratorios y el centro del vómito (a dosis elevadas provoca parálisis respiratoria).
- aumenta el tono y la actividad de la musculatura lisa intestinal.

- da lugar rápidamente a una fase de bloqueo tras una primera fase de estimulación breve en la unión neuromuscular.
- induce (por un mecanismo complejo) taquicardia, vasoconstricción y aumento de la presión arterial a nivel cardiovascular.

Actualmente, el único empleo medicinal de la nicotina es el tratamiento de la dependencia nicotínica producida como consecuencia del tabaquismo. Eficaz para algunos, para otros aporta a largo plazo resultados poco significativos. La mayoría de los ensayos clínicos publicados demuestran que los productos a base de nicotina no son más eficaces a largo plazo que un placebo. Diversos autores concluyen que estos productos, por otra parte muy tóxicos, pueden constituir una ayuda útil para personas fuertemente dependientes, pero ineficaz si no existe una fuerte motivación inicial del fumador y un apoyo psicológico prolongado (Bruneton, 2001).

El tratamiento de deshabituación tabáquica tiene dos aspectos complementarios, uno psicológico y otro farmacológico, y dentro de éste, existen dos posibilidades: terapia sustitutiva con nicotina y terapia no nicotínica.

- Terapia sustitutiva con nicotina con las siguientes formas farmacéuticas:
 - Chicles. Es una goma de mascar que contiene 2 ó 4 mg de nicotina combinada con una resina catiónica y tamponada con un carbonato para mejorar la absorción de la nicotina base. Ésta se absorbe por la mucosa orofaríngea, llega a la sangre y de ahí se estimulan los receptores nicotínicos, disminuyendo el síndrome de abstinencia. Tiene una biodisponibilidad del 90% en 20-30 minutos, la mayor parte es absorbida por la mucosa bucal, al igual que los comprimidos para chupar, alcanzando una concentración plasmática máxima a los 45 minutos después de disolver un único comprimido.
 - Parches: dispositivo transdérmico, de concentración y velocidad de absorción variable. En cuanto a la eficacia al año, los porcentajes de abandono del hábito tabáquico están en torno al 20-25%, frente a menos del 10% con placebo. La biodisponibilidad absoluta es del 77% en un tiempo máximo de 8-10 horas, iniciándose la acción al cabo de las 2 horas.

- Comprimidos sublinguales: la dosis habitual es 2 mg/1-2 horas, considerándose adecuada la dosis de 8-12 comprimidos/día. Los fumadores muy dependientes pueden aumentar a 4 mg/1-2 horas, sin llegar a utilizar 30 comprimidos al día.
- Terapia no nicotínica (bupropión), antidepresivo que ha demostrado ser útil como deshabitante del tabaco, al reducir, en gran medida, los estados de ansiedad. El bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina, y tiene menor efecto sobre la serotonina; no produce inhibición de la acción de las MAO. Es un tratamiento de prescripción médica para fumadores con un nivel de dependencia medio-alto, con procesos de recaídas previos, y con un nivel de ansiedad alto. Ayuda a minimizar la ganancia de peso durante la deshabitación.
- Actualmente existe una nueva terapéutica en tabaquismo, tartrato de vareniclina, desarrollado específicamente como un agonista parcial de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, que combina propiedades de agonistas y antagonistas en un medicamento.

Además, el hábito tabáquico implica aspectos relacionados no sólo con la dependencia física, sino con la emocional (psíquica), siendo necesarios, a veces, tanto el tratamiento farmacológico como el psicológico.

5.1.5. Tipos de tabaco

Desde el punto de vista botánico, básicamente, existían tres variedades diferentes de planta de tabaco: *virginica*, *habanensis* y *brasiliensis*. Pero en la actualidad, debido a los cruces, las hibridaciones y las adaptaciones de los distintos tipos de planta a diferentes zonas, existen múltiples “subvariedades” en todo el mundo. Pero las que sí están muy claramente diferenciadas son las variedades que dan lugar al tabaco rubio y al tabaco negro, tanto por su origen como por el tratamiento que se le da a la hoja.

Así, las variedades que dan lugar a los tabacos rubios (destinados a cigarrillos rubios) son burley, virginia y los tabacos orientales. Estos tabacos en un principio se llamaron “rubios” porque sus hojas tendían a ser de color amarillo (con variaciones más o menos oscuras). Pero sus diferencias fundamentales con respecto al tabaco “negro” (el destinado principalmente a los cigarrillos) van mucho más allá.

Como ya se ha comentado anteriormente en el apartado precedente, la diferencia básica entre el tabaco negro y el tabaco rubio es la forma de secarse (al sol, al fuego, ahumado, etc.) y en segundo lugar, no se fermenta, aunque en algunos casos se le da un pequeño añejamiento.

Hoy, la definición de tabaco rubio ya no depende del color, de hecho existe tabaco rubio muy oscuro, sino de su acidez (muy relacionada con la fermentación): son tabacos rubios los tabacos ácidos (los que tienen un pH inferior a 6) y negros los básicos o alcalinos (los que tienen un pH de 7 o más). El tabaco negro generalmente se seca al aire, aunque también puede ser secado en cámaras de atmósfera controlada (humedad y temperatura), y algunas variedades se secan al sol, pero siempre deben fermentarse.

La curación o secado (Tabla 2) es el proceso de desecación que sufren las hojas al perder gran porcentaje de su contenido de agua bajo condiciones de temperatura, control de humedad y aireación, además de ciertos cambios químicos que sufre y desaparición de su color verde de hoja fresca. La curación depende del tipo o uso que se va a dar a la hoja comercial pero, en general, las transformaciones internas que sufre son las siguientes:

- La hoja, en estado óptimo de madurez, acumula reservas principalmente de almidón, existiendo pocas materias proteicas e hidrocarbonadas.
- Al presentarse las coloraciones amarillas, empieza la destrucción de la clorofila, se disminuye su contenido de sustancias proteicas, ácido málico, azúcares, eliminación de almidón y aumento de ácido cítrico.
- Cuando aparece el color café, que luego invade el total de la hoja, se inician las transformaciones químicas oxidantes y enzimáticas.
- Finalmente empieza la desecación de la vena principal que se va tornando café oscuro y continúan las transformaciones químicas, que siguen hasta el proceso de fermentación.

Proceso de curado	
Transformaciones externas	Transformaciones internas
1. Hojas con coloraciones o manchas amarillentas de madurez.	1. La materia de reserva se acumula. Existencia de pocas materias proteicas e hidrocarbonadas.
2. El color amarillo de madurez invade el área foliar.	2. Disminución de materias proteicas, azúcares y ácido málico; pérdida de almidón y destrucción de la clorofila.
3. La lámina foliar cambia al color café, poco a poco.	3. Iniciación de cambios químicos, enzimáticos y oxidantes.
4. La hoja está completamente color café claro y la vena se seca.	4. Continuación de los cambios enzimáticos y oxidantes.

Tabla 2. Esquema básico de las transformaciones del tabaco en el proceso de curado

No se debe confundir el proceso de curación con la fermentación, aunque no hay un límite entre los dos. Y fermentación es el proceso que sigue a la curación. Está constituido por las diversas transformaciones que sufren las hojas para fijar las condiciones que da como resultado la calidad del tabaco según las características de aroma, combustibilidad, cuerpo, sabor y disminución de contenido en nicotina. Hay diversas teorías sobre el origen de las causas que produce la fermentación en el tabaco. Unas indican que es por un proceso oxidativo, otros que es debido a presencia de microorganismos y finalmente que es producido por una acción enzimática.

Otros factores que tienen influencia directa en la fermentación son:

- Tipo o variedad de la hoja de tabaco: condiciones de crecimiento, posición de la hoja en el tallo, grado de madurez.
- Presencia de oxígeno para las reacciones exotérmicas.
- Humedad para la acción de las diastasas.
- Temperatura para la acción enzimática.

En el cultivo de tabaco se puede emplear algunos de los siguientes métodos para el proceso de fermentación de acuerdo al tipo y variedad o uso industrial de la hoja comercial. En general las transformaciones externas e internas que sufre el tabaco es el mismo en cualquiera de los métodos que a continuación se indican:

1. Fermentación Activa: muy usada en el tabaco negro, con la característica alza de la temperatura.
2. Fermentación Moderada: este método se usa para el tabaco aromático o turco.
3. Fermentación Lenta: método usado frecuentemente en el tabaco rubio flue cure (Bright), burley y maryland.

En todo el proceso deben observarse los siguientes puntos:

1. Modificación de la cualidad física.
2. Pérdida de peso.
3. Transformaciones químicas (hidratos de carbono, materias nitrogenadas, etc.).
4. Desprendimiento de gases (CO₂, etc.).
5. Presencia de oxígeno.

5.2. Antecedentes y generalidades sobre patologías relacionadas con el consumo de tabaco

Como se comenta en los antecedentes del estudio, y debido al proceso de fermentación realizado en el caso del tabaco negro, la calidad del mismo se ve influenciada y se postula que este hecho puede actuar en detrimento de la salud. El tabaco incrementa significativamente la frecuencia de determinadas patologías asociadas al tabaquismo (Zamora, 2007).

Las asociaciones causales del tabaquismo con diversas enfermedades, y otros efectos adversos se pueden agrupar en las categorías generales de Cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y efectos adversos en la reproducción. En cada una de estas asociaciones, la evidencia es extensa y se revisó ampliamente en los principales informes. Otras publicaciones

recientes, que proporcionan recopilaciones valiosas de datos epidemiológicos y otros, incluyen monografías de una serie preparada en los Estados Unidos de América por el National Cancer Institute (1996, 1997) y una edición de 1996 del British Medical Bulletin (Doll, 1996). Esta sección se centra en las enfermedades que produce el tabaquismo activo y cubre aspectos generales para enfocarse luego en enfermedades específicas.

Para el desarrollo de los objetivos que se derivan de la hipótesis que en este trabajo se cuestiona, se seleccionan pacientes casos afectados por EPOC y posteriormente se establecen individuos controles afectados por patología diferente a EPOC. Este proceso patológico se caracteriza por un deterioro en la función pulmonar, directamente implicada en el hábito de fumar.

Además, para averiguar en que envergadura influye el tipo de tabaco en la salud, se examina la presencia en estos individuos de otras enfermedades relacionadas con el hábito de fumar, entre ellas, se citan las vinculadas directamente con el sistema pulmonar (EPOC, Neumonía, Tuberculosis, Bronquitis y enfisema) y las indirectamente enlazadas de algún modo con el tabaquismo (ECV, ESD y Cáncer).

Este conjunto de patologías relacionadas con el tabaco y con la salud se incorporan al estudio aportando información valiosa sobre el paciente que habrá estado o no expuesto al factor de riesgo citado. Las enfermedades seleccionadas se recolectan de la Historia Clínica del paciente y figuran entre las más habituales e importantes por la morbi mortalidad que producen.

5.2.1. Patologías relacionadas con el tabaco

Recientemente un estudio de Varela-Lema *et al*, 2010 afirma que existe una fuerte asociación entre cáncer oro-faríngeo y el consumo de tabaco, siendo el riesgo superior en fumadores de tabaco negro (OR. 33,1) que en consumidores de tabaco rubio (OR: 15,4).

Según la Organización Mundial de la Salud (2008) las enfermedades cardiovasculares causan más de 17 millones de muertes en el mundo cada año y representan una sustancial cantidad de fallecidos tanto en los Estados Unidos, como en otros países. El Cáncer, la segunda causa de mortalidad, produce 7,6 millones de muertes en todo el mundo según datos del año 2008. Ciertos factores desempeñan un

papel importante en las probabilidades de padecer determinadas enfermedades, lo que se denomina factores de riesgo.

Estos se dividen en dos categorías: principales y contribuyentes. Los principales factores de riesgo son aquellos que constan de trabajos de investigación favorables y cuyo efecto de aumentar el riesgo cardiovascular ha sido comprobado científicamente. Los factores contribuyentes son aquellos que los médicos piensan que pueden dar lugar a un mayor riesgo cardiovascular pero cuyo papel exacto no ha sido demostrado todavía.

Los principales factores de riesgo serían: tabaquismo, colesterol elevado, obesidad, sobrepeso, inactividad física, sexo, herencia y edad. Los factores de riesgo contribuyentes: estrés, hormonas sexuales, anticonceptivos orales y alcohol.

Se sabe que fumar aumenta el riesgo de Cáncer de pulmón, pero también aumenta apreciablemente el riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad vascular periférica (enfermedad de los vasos sanguíneos que riegan los brazos y las piernas). Según la Asociación Americana del Corazón, más de 400.000 estadounidenses mueren cada año de enfermedades relacionadas con el tabaquismo. Muchas de estas muertes se deben a los efectos del humo del tabaco en el corazón y los vasos sanguíneos. La nicotina promueve el desarrollo de tumores y cáncer (Warren, 2013).

Según Ragueneuau (1999), tras el primer cigarrillo aumentan las catecolaminas circulantes, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como el débito cardíaco, produciendo todo ello una vasoconstricción periférica.

Crónicamente, la nicotina disminuye la sensibilidad de los baroreceptores y aumenta la producción de tromboxano A₂, que es un potente vasoconstrictor (Tanus-Santos 2009). Se observa una disfunción endotelial en fumadores y niveles elevados de tromboxano B₂ en pacientes hipertensos fumadores. Además, el tabaco aumenta la producción de angiotensina II (Cryer, 1976), y la nicotina inactiva el control vagal de la presión arterial (Grassi, 1994).

Tanto el estudio de Kawasaki (1996) como el de Kristal-Boneh (1997) relacionan el tabaco y la presión arterial sistólica durante la vigilia, durante la noche no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio.

Existen estudios (De Cesaris, 1991) que demuestran que fumar acelera el pulso cardiaco, contrae las principales arterias y provoca arritmias. La nicotina es el agente activo principal del humo del tabaco, otros compuestos y sustancias químicas, tales como el alquitrán y el monóxido de carbono, también son perjudiciales para el corazón. Estas sustancias químicas contribuyen a la acumulación de placa grasa en las arterias, posiblemente por lesionar las paredes de los vasos sanguíneos. También afectan al colesterol (Karvonen *et al.*, 1993) y a los niveles de fibrinógeno (un coagulante sanguíneo), aumentando así el riesgo de que se forme un coágulo sanguíneo que pueda provocar una isquemia.

Según Karimi *et al.* (2006) el humo del tabaco induce citoquinas mediadoras de la inflamación, factores quimiotácticos, radicales libres, y proteasas que son fundamentales en el desarrollo de EPOC. (Carpagnano *et al.*, 2004).

El humo del tabaco contiene sustancias químicas perjudiciales tanto para los fumadores como para aquellos que no fuman pero respiran el humo del tabaco.

Existen 5.000 sustancias químicas presentes en el humo del tabaco (NCI, 2011) 250 son dañinas para la salud, como cianuro de hidrogeno, monóxido de carbono, amoniaco, al menos 69 de estas sustancias serian agentes carcinogénicos: arsénico, benceno, berilio, 1,3 butadienos, arilaminas, cromo, óxido de etileno, níquel, polonio-210, y cloruro de vinilo. Se sospecha que causan cáncer: formaldehído, a-benzopireno y tolueno. (Siew, 2012; Lindner, 2011; Bi ,2005; Mitacek, 2002; Khlifi, 2013; Hernández, 2013; Tonini, 2013; Tao, 2013).

Fumar daña la mayoría de los órganos del cuerpo y disminuye la salud en general de las personas. Se ha demostrado que fumar causa diversos tipos de cáncer; pulmón, esófago, laringe, boca, garganta, vejiga, estomago, cervix, leucemia mieloide aguda. (Roshandel, 2012; Muscat, 2012; Sharma, 2011; Canova, 2010; Metayer, 2013; Rahmani, 2012).

Fumar también produce enfermedades cardiovasculares, apoplejía, aneurisma, de la aorta, EPOC, bronquitis, asma, fractura de cadera y cataratas. Fumar aumenta el riesgo de padecer neumonías e infecciones respiratorias (Department of Health and Human Services, 2013).

En mujeres, existen estudios que confirman el grave perjuicio que supone el tabaco para la mujer embarazada, ya que disminuye el peso del neonato, provoca

nacimientos prematuros y aumenta el porcentaje de muerte súbita del lactante (Department of Health and Human Services, 2013).

En hombres, existe relación entre tabaco y el riesgo de padecer disfunción eréctil (Austoni, 2005).

Estudios de Kristal-Boneh (1996), Gerhardt-Goldstein (1999) y SYST-EUR (1995) relacionan el tabaco con efectos perjudiciales para la salud.

Por último y relacionado con este estudio, el riesgo de padecer EPOC es 1,7 veces mayor (OR: 95%, CI: 1,2-2,3) en hombres que en mujeres (Waatevik *et al*, 2013).

5.3. Antecedentes y generalidades sobre enfermedades EPOC

5.3.1. Descripción de la enfermedad

El término EPOC, se utiliza para describir la enfermedad pulmonar irreversible que produce obstrucción de la vía aérea, se engloba en este concepto bronquitis crónicas, EPOC y enfisema, a partir de esta consideración se hace referencia a este grupo denominándolo EPOC.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), puede definirse como una enfermedad respiratoria crónica no reversible ocasionada por una combinación de obstrucción de las pequeñas vías aéreas (bronquitis) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), todo ello se traduce en una reducción del flujo aéreo con un descenso del FEV₁ (flujo espiratorio máximo medido en un segundo) y del cociente FEV₁/ FVC (capacidad vital forzada).

Barnes (2000) la define como un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo aéreo que no es totalmente reversible. La limitación de flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos.

El principal factor de riesgo de EPOC es el tabaco, por ello es una enfermedad muy prevalente en personas adultas (Yawn & Kaplan, 2008; Eltom, 2013).

La EPOC tiene efectos sistémicos (Guía GOLD, 2009), más cuanto mayor es la gravedad de la enfermedad, ésta se clasifica por el valor de FEV₁ posbroncodilatador (ver tipos de EPOC; epígrafe 5.3.4), el déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina se asocia a enfisema precoz en fumadores.

Se define inflamación bronquial como un proceso físico localizado con calor, tumor, rubor y dolor, como reacción a una lesión o infección. La inflamación es una reacción de defensa ante una lesión y se origina a partir del daño celular resultante. La respuesta inflamatoria puede producirse de diversas formas pero las células principalmente implicadas en ella serían: mastocitos, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, neutrófilos y basófilos.

Enfisema pulmonar se define como una sobredistensión y estiramiento del tejido pulmonar debido a cambios atróficos. Los alveolos resultan dañados y agrandados, lo que disminuye considerablemente la superficie destinada al intercambio gaseoso de oxígeno y dióxido de carbono. Este hecho condicionará la hipoxemia tisular, así como otros marcadores fisiopatológicos que se verán afectados y determinarán definitivamente la calidad de vida de estos pacientes. En términos anatomopatológicos, enfisema determina agrandamiento de los espacios aéreos con destrucción alveolar, pero su diagnóstico no es clínico y su presencia tampoco explica todas las alteraciones de la EPOC.

La bronquitis crónica (BOCI) se define, en términos clínicos, por tos y expectoración durante más de tres meses al año, por más de dos años consecutivos (Barnes, 2000). Es importante diferenciar EPOC de otras enfermedades que cursan también con obstrucción al flujo aéreo, dado que la etiología, la fisiopatología y el curso evolutivo son diferentes. La EPOC se diferencia del asma bronquial en que, una vez establecida la enfermedad, no existen períodos en que la obstrucción al flujo de aire remita completamente. Las enfermedades obstructivas, cuya causa o cuyas alteraciones son específicas como es el caso de la bronquiectasia, la fibrosis quística, etc, deben considerarse separadas del concepto de EPOC. La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable que frecuentemente se asocia a otras alteraciones extrapulmonares.

Los factores de riesgo para EPOC son los que se enumera a continuación, posteriormente se expone los estudios a favor y contra de cada factor de riesgo.

-Consumo de tabaco: el 80% de los pacientes con EPOC son o han sido fumadores. Además la EPOC es 15 veces superior en fumadores que en no fumadores. (Piitulainen *et al*, 2002).

-Exposición laboral: los trabajadores expuestos a polvo de origen mineral (minas de carbón, fundiciones) o vegetal (granos, algodón) muestran mayor prevalencia de EPOC. Mirabelli (2011) sugiere que la exposición laboral agrícola puede afectar la salud respiratoria, especialmente entre los trabajadores dedicados a la cosecha y cultivo.

-Contaminación atmosférica: diversos estudios efectuados en los años 60 demostraron mayor prevalencia de signos respiratorios y bronquitis crónica en zonas contaminadas. En la actualidad está bien establecida la relación entre niveles de contaminación atmosférica y exacerbaciones de EPOC (Hansel, 2013; Gan *et al.*, 2013). Allain (2010) comenta que es difícil determinar el papel exacto de la contaminación atmosférica debido a la complejidad y heterogeneidad del aire (gases y partículas), sus efectos respiratorios deben examinarse para cada elemento por separado.

-Factores genéticos: según Piitulainen *et al* (2002), existe relación entre algunos déficits enzimáticos y EPOC (déficits de alfa-1-antitripsina). La deficiencia de alfa-1-antitripsina es factor de riesgo en el desarrollo de síntomas respiratorios, temprana aparición de enfisema y obstrucción de las vías respiratorias en la vida adulta. Sin embargo, Zhou *et al* (2013) comentan que una gran parte de los riesgos genéticos de EPOC se encuentran aún por determinar y su influencia exacta no ha sido contrastada.

-Sexo: existe bibliografía que confirma que es una enfermedad más habitual en hombres que en mujeres (Bárbara *et al*, 2013; Ford *et al*, 2013; Waatevik, 2013).

-Neumonías pediátricas: se ha demostrado que existe relación entre neumonías agudas en la infancia y síntomas respiratorios en la edad adulta. En Canadá Kovesi (2012) relaciona infecciones respiratorias en la infancia con enfermedad pulmonar a largo plazo.

-Hiperreactividad bronquial y atopia: existen estudios que demuestran que la hiperreactividad bronquial y la atopia pueden ser factores de riesgo individual que aumenten la predisposición a padecer EPOC, con más motivos si además estos individuos se exponen a otros factores de riesgo. (Kawayama, 2012; Fang *et al*, 2010).

5.3.2. Manifestaciones fisiopatológicas de la EPOC

Según la Dra. González (2001), la EPOC se caracteriza por limitación irreversible al flujo aéreo, usualmente progresiva, cuyo agente etiológico más importante es el tabaco, el cual determina varios grados variables de enfisema e inflamación crónica de la vía aérea periférica. Se considera que la alteración es irreversible cuando el volumen espiratorio forzado (VEF₁) se mantiene bajo respecto al valor normal, aún después de un tratamiento adecuado y prolongado.

La disnea es el síntoma más característico que refieren los pacientes de EPOC. Además de disnea el paciente presentará tos y expectoración. El 50% de los fumadores presenta hipersecreción mucosa bronquial y tos crónica (Johannessen, 2012).

Existe a su vez una hiperinsuflación pulmonar, la taquipnea en reposo es frecuente y su intensidad es proporcional a la gravedad de la enfermedad. En la auscultación respiratoria, el murmullo vesicular está disminuido y el tiempo espiratorio es prolongado. La cianosis es poco frecuente y sobre todo se detecta en estadios avanzados de la enfermedad o en situaciones de insuficiencia respiratoria. La evaluación inicial debe incluir espirometría y gases arteriales.

Los niveles de surfactante pulmonar en sangre, metaloproteasas y sus inhibidores tisulares se encuentran más elevados en pacientes fumadores que en no fumadores según demuestra un estudio realizado por Ilumets (2011) y publicado por BMC Pulmonary Medicine (2011).

La inflamación consecuencia de la EPOC se debe principalmente a neutrófilos (Barnes, 2000), mientras que la producida por el asma presenta básicamente mediadores tisulares del tipo eosinófilos.

El infiltrado inflamatorio característico de la EPOC esta constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD 8+), y se acompaña de cambios estructurales que producen estrechamiento en la luz de la vía aérea (guía GOLD, 2009), y la arterias y enfisema en el parénquima pulmonar. Los cambios inflamatorios pueden persistir tras el abandono del tabaco, por lo que otros factores influyen en su patogenia.

La EPOC se asocia con: inflamación sistémica, pérdida de peso, miopatía, patología cardiovascular, osteoporosis, Cáncer de pulmón, diabetes, y depresión. Y la

inflamación sistémica con aumento leucocitos, aumento citoquinas proinflamatorias, y proteína C reactiva. (Morales *et al*, 2010).

En el asma, la disnea y sibilancias son agudas, mientras que en la EPOC son de instauración lenta y progresiva, y una vez establecida, suele aparecer con el mínimo esfuerzo. La EPOC presenta exacerbaciones que son de evolución más lenta que en el asma bronquial, ordinariamente se acompaña de infecciones bronquiales y la respuesta al tratamiento es más lenta. La EPOC es característica de personas adultas de edad avanzada y hasta un 80% con antecedentes de tabaquismo (Barbera, 2007). Los valores espirométricos están disminuidos en EPOC, mientras que en el asma, fuera de los periodos agudos, los valores son normales (Manual de Neumología Clínica, 2009).

La lesión de la célula epitelial bronquial y la activación de los macrófagos liberan factores quimiotácticos que reclutan neutrófilos del plasma. Macrófagos y neutrófilos liberan proteasas que afectan a metaloproteinasas de la matriz y a la elastasa de los neutrófilos destruyendo tejido conjuntivo. Existe un aumento de Linfocitos T CD8 citotóxicos, se ha demostrado (Saetta, 1998) que los niveles de linfocitos T podrían ser factor diferencial entre fumadores con EPOC y sin EPOC.

Existen autores que plantean la posibilidad de que la EPOC fuera una enfermedad autoinmune y que el humo del tabaco o sus partículas generara autoantígenos capaces de producir la respuesta inflamatoria.

En conclusión, el carácter heterogéneo y sistémico de la EPOC aconseja tener en cuenta también otras variables, además de FEV₁, en la valoración clínica de los pacientes, como el intercambio gaseoso, los volúmenes pulmonares, la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, la frecuencia de exacerbaciones, la presencia de alteraciones nutricionales o índices combinados como el BODE (body-mass index).

5.3.3. Clasificación de EPOC. Espirometrías.

Según la Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la EPOC SEPAR-ALAT (2009) la clasificación de esta patología es la siguiente (Tabla 3), siendo FEV₁: volumen de aire expulsado durante el primer segundo en una espiración forzada y FVC: máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una espiración máxima (en ml). Se considera normal cuando es mayor del 80% del valor teórico.

	FEV1/FVC < 0,7*
LEVE	≥80%
MODERADA	≥50% y <80%
GRAVE	≥30% y <50%
MUY GRAVE	<30% o <50% Con IRC

Tabla 3. Clasificación de la EPOC según el cociente FEV₁/FVC (SEPAR-ALAT, 2009)

La existencia de síntomas debe considerarse también para establecer el diagnóstico, se considera el estadio cero de la enfermedad cuando la función pulmonar es normal pero se padecen síntomas (Tabla 4). Esta clasificación no ha sido validada clínicamente (Álvarez-Sala, 2001).

CLASIFICACIÓN DE LA EPOC SEGÚN LA GRAVEDAD	
ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
0. EN RIESGO	Espirometría normal, con síntomas (tos, expectoración)
1. LEVE	Cociente FEV1/FVC <70 % o FEV1 entre 60-80% teórico .Con o sin síntomas
2. MODERADA	Cociente FEV1/FVC <70 % o FEV entre 40% y 59% del teórico. Con o sin síntomas.
3. GRAVE	Cociente FEV1/FVC <70%. FEV1 menor del 40% del teórico, con fallo respiratorio o signos de fallo cardiaco derecho.

Tabla 4. Clasificación de la EPOC según Álvarez-Sala, 2001

El síntoma más común en pacientes con EPOC es la disnea, pero este es un signo subjetivo y por tanto difícil de analizar, además disminuye la calidad de vida y produce ansiedad en los individuos que la sufren. La escala de disnea del British

Medical Research Council (MRC) clasifica la disnea en cinco grados, la American Thoracic Society modifica la anterior escala pero no evalúa la repercusión subjetiva en el paciente, la escala modificada de Borg valora la tolerancia al ejercicio del paciente y otro modelo para el diagnóstico es la escala analógica visual, de las más sencillas de utilizar. Se recomienda el empleo de la escala propuesta por el Medical Research Council británico por su sencillez (Barbera, 2001). La espirometría se considera una prueba con una importante relevancia diagnóstica, por ello es la más recomendada y empleada.

Resulta complicado el diagnóstico en los primeros estadios de la enfermedad, el uso de la espirometría, detección precoz y la cesación de hábitos tóxicos favorecen en gran medida la mejora de los síntomas.

5.3.4. Tipos de obstrucciones respiratorias

En algunos casos resulta difícil el diagnóstico diferencial con el asma bronquial, no se debe emplear el término EPOC en obstrucción aérea de la vía superior, ni en fibrosis quística, bronquiectasias o bronquiolitis obliterante. Atendiendo a los síntomas y los valores de FEV₁ (Tabla 5), se establece el estadio de la enfermedad de EPOC en cuatro niveles de gravedad.

Obstrucción según FEV 1	Síntomas	FEV 1
Estadio 0	Tos, expectoración	FEV 1 normal
Estadio 1 (leve)	Ant + disnea	FEV 1 60-80%
Estadio 2 (mod.)	Disnea variable	FEV 1 40-59%
Estadio 3 (grave)	Disnea a mínimos esfuerzos Espiración alargada Roncus Cianosis Edemas	FEV1 <40%

Tabla 5. Tipos de estadios de la enfermedad según síntomas y valores de FEV₁

Según Quadrelli (2007), no se debe interpretar una FVC disminuida como evidencia de restricción en presencia del cociente FEV₁/FVC disminuido. En los procesos obstructivos FVC es normal que presente un valor $\geq 80\%$ del valor teórico, pero tarda más tiempo en alcanzarse (espiración alargada), mientras que FEV₁ está

disminuido, es decir, menor del 80% del valor teórico. La relación o cociente FEV_1/FVC es lo que caracteriza la obstrucción y se encuentra disminuido porque la cantidad de aire expulsado en el primer segundo respecto al total de aire arrojado es menor cuando existe obstrucción.

El concepto de restricción implica una disminución de capacidad con una disminución proporcional de los flujos, donde la FVC esta disminuida, lo que implica menor presión de retracción elástica del pulmón, que a su vez condiciona que disminuya el FEV_1 , sin embargo este último disminuye proporcionalmente a la disminución de FVC, lo que condiciona que la relación FEV_1/FVC se mantenga normal. El patrón restrictivo implica disminución de la capacidad de los pulmones, bien sea por una alteración del parénquima pulmonar (fibrosis) o de la pared torácica, limitando su expansión (cifoesciosis severa, parálisis muscular), FVC y FEV_1 disminuyen pero el cociente permanece normal. La restricción se confirmará con otras técnicas como la pletismografía.

El patrón mixto combina una mezcla de los dos comportamientos, es decir, los pulmones poseen restricciones y obstrucciones.

5.3.5. Incidencia y Prevalencia de EPOC en España.

La EPOC es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en nuestro medio con una prevalencia (número de personas enfermas por cada 100 habitantes) del 9% de la población de entre 40-70 años, según el estudio poblacional (Masa ,2004). Además, es una enfermedad que produce morbilidad, mortalidad y discapacidad con elevados costos hospitalarios.

La alta prevalencia y la irreversibilidad hacen que el costo económico de la EPOC sea muy importante, sobre todo si tenemos en cuenta que este tipo de pacientes sufren con frecuencia exacerbaciones y complicaciones que comportan ingresos hospitalarios y cambios de tratamiento. Las causas más usuales de exacerbación de la enfermedad crónica respiratoria son:

- infecciones respiratorias
- hiperreactividad bronquial
- insuficiencia cardiaca

-embolismo pulmonar

-neumotórax

En España, la EPOC constituye la cuarta causa de muerte. En fases tardías y atenciones por ingresos hospitalarios, estos pacientes requieren cuidados urgentes donde uno de cada diez fallece, según la OMS (2013) y uno de cada 3 puede morir en los 6 meses posteriores a la exacerbación. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología en España (datos del 2007 publicados en 2009), se producen al año 17.571 defunciones por EPOC, siendo la tasa anual de 20/100.000.

Según los datos del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (2010), en los países desarrollados la EPOC es la cuarta causa de muerte, precedida del Cáncer y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, y es la única causa que sigue aumentando.

Según la OMS (2004), la EPOC es la quinta causa de muerte en el mundo y se espera que en las próximas décadas incremente su prevalencia e incidencia. Se vaticina que en el año 2030 sea la tercera causa de muerte en el mundo.

Según Gil (2002), en los últimos 30 años la mortalidad mundial por EPOC ha aumentado en un 163%. Además representa una carga económica y social, debida a que la morbilidad y discapacidad asociada a ella es muchas veces infravalorada por el personal sanitario.

El estudio EPI-SCAN (2006), realizado en doce hospitales Españoles y diseñado como estudio observacional, transversal y multicéntrico, determina una prevalencia actual de la EPOC en España, según los criterios GOLD, de 10,2% (IC95% 9,2–11,1) de la población de 40 a 80 años, con prevalencias diferentes entre hombres y mujeres (15,1% y 5,7%, respectivamente). Anteriormente, el estudio IBERPOC (1997) determinó una prevalencia de EPOC del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres), definida según los criterios antiguos de la European Respiratory Society y obtuvo importantes variaciones entre las siete áreas geográficas participantes.

Otros estudios (Tabla 6) revelan cifras de prevalencia que oscilan entre 7% y 12%.

	Lugar	Prevalencia
Sánchez-Agudo,1992	Madrid	11.4
Brotans,1994	Valencia	6.4
Marco et al, 1998	Guipúzcoa	6.8 en hombres
Jaén,1999	Sabadell	7.2
Sobradillo,2000	7 áreas españolas	9.1

Tabla 6. Valores de prevalencia según diferentes autores y estudios

Soriano (2010) comenta la gran diferencia interregional de prevalencias en ciudades Españolas que oscilan entre valores de 6,2 a 13,7%.

Miratvilles (2009) establece prevalencias del 5% (entre 40-49 años de edad), 7% (50-59 años), 14% (60-69 años) y 23% (70-79 años).

Según Amigo *et al* (2006), el tabaco es un factor importante en el desarrollo de la EPOC, el riesgo y fracción atribuible es alta y significativa, indistintamente de la definición de exposición adoptada. La prevalencia para la ciudad de Chile es de 6,3%, empleando la definición de la guía GOLD 2001, si solo se utiliza la razón fija VEF1/CVF menor de 0.7, se obtiene prevalencia del orden de 16.9%.

La prevalencia de EPOC para la ciudad de Santiago de Chile en el estudio PLATINO (2005) fue de 6.3%.

Según un estudio realizado en Canadá, el 35,9 % de la población de Ontario padece la enfermedad (Gershon, 2013).

Un estudio realizado en Bangladesh, establece que un 11,4 % de la población padece EPOC. (Islam, 2013).

5.3.6. Costes sanitarios de la enfermedad

En el estudio de Masa (2004), se estima el coste directo de EPOC a partir de una muestra representativa del conjunto de la población Española de entre 40-69 años (estudio IBERPOC, 1997). Además un neumólogo realizó a todos los pacientes una espirometría estandarizada en cada una de las siete áreas en las que se llevó a cabo

el estudio, aumentando así, la calidad del mismo. El coste anual estimado de la EPOC en España fue de 238.82 millones de euros por año derivados únicamente de costes sanitarios totales y directos, referido al año 1997. La asistencia hospitalaria supone un 41% del coste total del gasto sanitario por EPOC, el tratamiento farmacológico un 37%. Los gastos unitarios por persona y recurso (Tabla 7) según el estudio realizado por Masa, 2004 es;

Coste unitario de los recursos	
Visita ambulatoria	6,34 euros
Estancia hospitalaria	279,09 euros
Estancia UCI	974,25 euros
Urgencia	87,18 euros
Radiografía tórax	14,94 euros
Análisis sangre	13,64 euros
Teofilinemia	13,63 euros
Electrocardiograma	17,10 euros
Gasometría	20,69 euros
Espirometría	30,85 euros
Oxigenoterapia (día)	3,61 euros

Tabla 7. Coste unitario de recursos sanitarios

Se han consultado diferentes estudios que cuantifican el coste sanitario de EPOC por año y entre todos los pacientes según extrapolación de prevalencias.

-Estudio Bernard Krief (1994) 289,19 millones de euros según Masa (2004)

-Estudio IBERPOC (1997) 238.82 millones de euros

-Estudio Miratvilles (2000) 506.52 millones de dólares (374,57 millones de euros) según datos del Ministerio de Sanidad y Política Social (2009).

-Masa (2004) 238.82 millones de euros

La evaluación económica de los trastornos más prevalentes es necesaria para ayudar a las autoridades sanitarias a conocer la realidad de las enfermedades y establecer hipótesis de trabajo para una mejor asignación de recursos,

necesariamente limitados. La revisión de los estudios de prevalencia y sus costes sanitarios se realizan con diversos enfoques, con visión global, en las que un grupo de expertos revisa diversas fuentes (enfoque *top-down*) o evalúa el coste real de una cohorte de pacientes y extrapola el resultado al global de la población de EPOC (enfoque *bottom-up*). Tras la revisión de los costes de los dos tipos de estudios se aprecia que, a pesar de las diferencias observadas, la distribución de los costes es muy similar entre ambos modelos.

Otro aspecto importante son las agudizaciones, que emplean cuantiosos recursos hospitalarios. Diversos estudios señalan que los pacientes con EPOC sufren una media de dos hospitalizaciones anuales (Miratvilles *et al*, 1999). Además, una de cada seis hospitalizaciones acaba en ingreso hospitalario (Miratvilles *et al*, 2000). Burrows (1969) señala que las agudizaciones constituyen la principal causa de muerte de los enfermos con EPOC en estudios prospectivos.

La EPOC ocasiona el 10% de las consultas de neumología, el 7% de todos los ingresos hospitalarios y el 35% de las incapacidades laborales permanentes, por lo que el impacto sanitario, social y económico es elevado.

Miratvilles (2000) cuantifica el coste asociado al tratamiento ambulatorio de la agudización en 35.772 pesetas (214,99 euros), mientras que el fracaso terapéutico significaba un coste de 57.687 pesetas (346,71 euros). El incremento debido al fracaso era motivado especialmente por el elevado coste generado por los pacientes que requirieron ingreso hospitalario (3.6%). Por este motivo las medidas destinadas a disminuir la tasa de fracaso e ingreso hospitalario serán estrategias coste-efectivas.

Izquierdo-Alonso y Diez (2004) en el estudio IDENTEPOC, mediante *bottom up*, establece el coste de la enfermedad en 2.061 euros por paciente/año.

Ancochea *et al* (2011) establecen que la EPOC consume un 2% de los recursos de la Sanidad Pública. Además, comenta que el gasto anual en España asciende a 750-1000 millones euros/año, 1.712-3.238 euros por cada paciente al año. Finalmente, publica que la distribución final de costes queda establecida en; 40-45% en gasto hospitalario, 35-40% en fármacos relacionados con EPOC, y 15-25% en visitas y pruebas diagnósticas.

5.3.7. Desarrollo, evolución y esperanza de vida de EPOC

Entre las manifestaciones clínicas características del EPOC se encuentra la tos crónica, la expectoración y la disnea (en estadios avanzados). Unos diez años después de surgir los primeros síntomas, se instaura la disnea de esfuerzo y, con la gravedad, la de reposo. Las agudizaciones se hacen más frecuentes y graves al progresar la enfermedad.

La exploración física del paciente con EPOC es poco expresiva en la enfermedad leve. En la patología avanzada, la espiración es alargada y las sibilaciones signos inespecíficos que indican la existencia de obstrucción al flujo aéreo (estadios 1 y 2). En EPOC grave son habituales roncus, insuflación de tórax, cianosis central, acropaquia, hepatomegalia, edemas o pérdida de peso. Las pruebas complementarias útiles en el diagnóstico de la EPOC son: pruebas funcionales respiratorias y otras técnicas diagnósticas.

Las pruebas funcionales respiratorias son: espirometría forzada, gasometría arterial, pletismografía, test de difusión o de transferencia del monóxido de carbono y otras pruebas funcionales respiratorias (test de la marcha, oximetría nocturna, distensibilidad pulmonar).

Otras técnicas diagnósticas son: radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax, determinación de la alfa-1-antitripsina sérica y otras; análisis sangre y orina, electrocardiograma, estudio esputo.

En la evolución de la EPOC y en sus estadios avanzados puede aparecer, además de agudizaciones, otras complicaciones como la insuficiencia respiratoria crónica y el *cor pulmonale*.

La insuficiencia respiratoria crónica se define por la existencia de una hipoxemia arterial mantenida ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), con o sin retención de CO_2 ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg), a pesar de realizarse un tratamiento correcto. Suele aparecer de forma insidiosa y puede agravarse durante el sueño y determinar un deterioro de las funciones intelectuales.

El *cor pulmonale* se debe al efecto de la hipoxemia sobre la circulación pulmonar (hipertensión pulmonar). Cursa con las manifestaciones clínicas propias de la insuficiencia cardíaca derecha.

Los factores que empeoran el pronóstico de la EPOC son los siguientes:

- persistencia del hábito tabáquico
- presencia de hipoxemia o hipercapnia
- existencia de hipertensión pulmonar o *cor pulmonale*
- edad avanzada
- malnutrición
- episodios frecuentes de agudización
- comorbilidad

El parámetro que mejor predice el pronóstico de la EPOC es el FEV₁, cuanto menor sea este o mayor su descenso anual peor es la esperanza de vida. Las dos únicas medidas capaces de mejorar el pronóstico de la EPOC y aumentar su supervivencia son el abandono del tabaco y, cuando está indicada, la oxigenoterapia continua domiciliaria.

Los resultados de un estudio realizado por SEPAR (2007) constatan que una actividad física regular puede actuar como indicador predictivo para cualquier causa de mortalidad, la escasa actividad física de estos pacientes conlleva un bajo nivel de salud respiratoria y un empeoramiento de la calidad de vida.

La American Thoracic Society recomienda el tratamiento con oxigenoterapia en los casos mas graves, rehabilitación pulmonar y ejercicios respiratorios, ventilación no invasiva, declinar totalmente el consumo de tabaco y preconizar hábitos de vida saludables.

5.3.8. Variables predictivas y variables de resultado.

Según Mandeville (2003), los métodos estadísticos que se usan dependen del tipo de variable, las hay cualitativas (sexo, tabaquismo, presencia tóxicos, dieta grasas, infección en la infancia, déficit a-1-AT, raza, hiperactividad bronquial) porque hacen referencia a una cualidad que puede predecir la presencia o no en mayor medida de la EPOC (variables predictivas o independientes) y las hay cuantitativas (edad, edad de inicio al hábito, índice tabáquico, actividad física 0, 1, 2).

Por otro lado, las variables de resultado (dependientes) son aquellas consecuencia de un factor (tabaquismo, en este caso), entre dichas variables se encuentran; EPOC, patologías asociadas, fecha defunción, ingreso en el tiempo t_1 , diagnóstico 1,2,3, hemograma, tensión arterial en momento t_1 , peso en momento t_1 , presión parcial de O_2 , CO_2 , capacidad vital forzada, y volumen espiratorio forzado en momento t_1 , son variables dependientes o de resultado, y el trabajo que aquí comienza será determinar en qué medida (cuantificación) influyen unas en otras y si este influjo se debe al tabaco negro (variable independiente) o no necesariamente. Todas las variables recogidas de los informes de historias clínicas de los pacientes se enumeran en la Tabla 8.

En los modelos predictivos o de regresión, la representación de la relación entre variables supone contar con una expresión matemática que resuma esa relación y permita realizar predicciones de los valores que tomará una de las dos variables. La variable de respuesta o dependiente será la Y, y la variable predictiva o independiente, la X. El modelo predictivo más conocido es el modelo de regresión lineal aunque otras opciones serían el modelo de regresión logística o modelo de Poisson.

El desarrollo de EPOC se relaciona con varios factores de riesgo o variables de resultado. El tabaquismo activo es el más importante. El humo del tabaco produce estrés oxidativo, altera el balance de proteasas y antiproteasas y activa la respuesta inflamatoria. Todos estos mecanismos, clásicamente implicados en la patogenia de la EPOC, están presentes en el fumador. Sin embargo, deben existir además otros factores, que solo se darían en los fumadores que desarrollan la enfermedad (15-20%). No se ha establecido relación con base científica dosis-respuesta entre los componentes del humo del tabaco y la génesis de la EPOC. Por el momento, no existe indicador alguno para predecir qué fumadores serán susceptibles al tabaco y sufrirán rápido deterioro de su función pulmonar. Si existe, sin embargo, una relación clara en los fumadores susceptibles entre la exposición al tabaco y la pérdida anual del volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV₁) (Siatkowska, 2010).

Los fumadores no susceptibles tienen una pérdida del FEV₁ similar a la de los individuos no fumadores. Los fumadores susceptibles disminuyen el FEV₁ dos o tres veces más rápido que los no fumadores (80-100 ml/año). Si los fumadores susceptibles abandonan el tabaco, no recuperan la función pulmonar perdida pero el descenso anual del FEV₁ se iguala con el de los individuos no fumadores. (Álvarez-Sala *et al*, 2001).

Variable predictiva	Variable de resultado para 1	Variable de resultado para 2
Año nacimiento	Fecha defunción	Fecha defunción
Sexo	Ingreso 1	Ingreso 2
Tabaquismo	Diagnostico 1	Diagnostico 2
Edad	Tiempo de estancia 1	Tiempo de estancia 2
Edad inicio	Hematíes 1	Hematíes 2
Índice tabáquico	Hemoglobina 1	Hemoglobina 2
Tóxicos ambiente	VCM 1	VCM 2
Dieta grasa	Hematocrito 1	Hematocrito 2
Neumonía, tuberculosis o bronquitis.	ADE 1	ADE 2
Actividad física	Leucocitos 1	Leucocitos 2
Hiperactividad bronquial	Urea 1	Urea 2
Oxigenoterapia domicilio	Creatinina 1	Creatinina 2
ETIQUETAS	Tensión Arterial 1	Tensión Arterial 2
Teléfonos	Peso/Talla/BODE 1	Peso/Talla/BODE 2
Fecha recogida datos	P CO 2 1	P CO 2 2
Fecha Exitus	P O 2 1	P O 2 2
SIP	FVC 1	FVC 2
Numero historia	FEV 1 1	FEV 1 2

Tabla 8. Variables predictivas y de resultado recogidas de las Historias.

1: corresponde ingreso por EPOC entre 2007/2011

2: primer ingreso que presenta por EPOC en su historial médico (si existe)

5.4. Antecedentes y generalidades sobre neumonía y tuberculosis

5.4.1. Descripción de la enfermedad

Neumonía se define como un tipo de infección respiratoria, que puede ser provocada por bacterias, virus u hongos. Los pacientes aquejados de neumonía presentan los alveolos inflamados y congestionados por secreciones derivadas de la infección y líquido plasmático (resultado del proceso inflamatorio), lo cual restringe la respiración, que se muestra dolorosa y con defectuosa absorción de oxígeno.

Según datos publicados por la OMS (2012) la neumonía es el motivo primordial de la mortalidad infantil en todo el mundo, 1,2 millones (18%) de población infantil (menor de cinco años) fallece cada año por esta causa, superando las muertes por

VIH, malaria y sarampión. La neumonía puede ser evitada empleando vacunas, controlando factores ambientales y procurando una alimentación adecuada.

La prevalencia de esta enfermedad es superior en países subdesarrollados, como Asia y África. En países industrializados la neumonía adquirida en comunidad constituye la principal causa de muerte infecciosa (Llorens, 2008).

Además, según Laguna (2000) los pacientes con neumonía frecuentemente son de edad avanzada, con deterioro funcional, comorbilidad, insuficiencia respiratoria, infiltrado multilobar, alteración del sensorio, y mayor producción de lactato, no obstante, existe un porcentaje elevado de ingresos hospitalarios de pacientes con bajo riesgo de Neumonía (Capelastegui, 2006).

Las causas más frecuentes de esta prevalente enfermedad son: *Streptococcus pneumoniae* (neumonía bacteriana), *Haemophilus influenzae* (bacteria), el virus sincitial y *Pneumocystis jiroveci* (responsable de la muerte de lactantes seropositivos). Se transmite por vía aérea principalmente y los síntomas característicos son: respiración trabajosa y/o apresurada, tos, fiebre, escalofríos, pérdida de apetito y sibilaciones, de carácter habitual en el tipo vírico. En situaciones graves se puede manifestar “tiraje” subcostal, es decir, contracción del tórax inferior durante la inspiración.

Según la OMS (2012) los factores de riesgo que potencian esta patología son: consumo de tabaco (directo o indirecto), hogares hacinados, contaminación del aire interior. Bakhshae (2012) publica tras un estudio prospectivo transversal que la exposición al humo del tabaco puede asociarse con mayor riesgo de infección y colonización nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* en niños. En población adolescente, Cardozo (2008) publica como la exposición al humo pasivo en el hogar se encuentra asociado estadísticamente a *Streptococcus pneumoniae*. Otros investigadores han evaluado el efecto del alcohol y la exposición al humo de tabaco y han comprobado la susceptibilidad de la mucosa ciliar y actividad proteína kinasa en la mucosa respiratoria, disminuyendo la capacidad de aclaramiento y facilitando la colonización de *Streptococcus pneumoniae*, Vander (2005).

Debido a que en este estudio la selección de pacientes casos incluye individuos diagnosticados de EPOC en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario de Valencia, se considera de importancia incorporar a la investigación la

presencia o ausencia de neumonía, por ser enfermedad ordinaria en sectores Hospitalarios.

Tuberculosis es una enfermedad originada por un agente infeccioso denominado *Mycobacterium tuberculosis* y transmitida por aire en estornudos, esputos o tos. Los síntomas son fiebre, tos productiva, dolor torácico, debilidad, sudores nocturnos, pérdida de peso. El hábito de fumar intensifica el riesgo de padecer esta patología, se calcula que el 20% de las ocurrencias son imputables al tabaco (OMS, 2013). La tuberculosis tiene tratamiento y solución, siempre y cuando los medicamentos sean administrados correctamente.

El riesgo de la tuberculosis depende de la dosis, duración y tipo de tabaco fumado .y además el tabaco es un factor de riesgo para tuberculosis (Gambhir, 2010).

El tabaco es un factor importante en el desarrollo de la tuberculosis según estudios retrospectivos realizados por Przybylski *et al*, (2012).

La tuberculosis puede ser estimulada por el tabaco, el modelo creado por unos investigadores predice en los próximos años, un cuantioso volumen de muertes adicionales por tuberculosis para el año 2050, Basu (2011).

5.4.2. Prevalencia y Costes de la neumonía.

El gasto que calcula la OMS (2012) para asistir a los enfermos por esta causa es de 600 millones de dólares en EEUU. En África y Asia donde ocurren el 85% de los decesos supondría una tercera parte (200 millones de dólares) en antibióticos y personal sanitario cualificado.

Según Casado *et al* (2002) los estudios realizados en España evidencian una alta incidencia de infecciones por neumonía, siendo semejante y en algunos casos superior a la encontrada en países Europeos, EEUU y Canadá, que podrían justificar la inclusión en el calendario vacunal (vacuna conjugada heptavalente para *S. pneumoniae*).

OMS/UNICEF (2009) dispusieron el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de la Neumonía (GAPP), cuyo propósito es: prevención y tratamiento.

Según Grigg (2012) la exposición al humo del cigarrillo se asocia con un mayor riesgo de infección neumocócica. Fumar eleva el riesgo de hospitalización por

neumonía (Cecere, 2012). Otros autores estudian los factores inflamatorios que median en la neumonía y comentan que usualmente se asocia al humo del tabaco (Godbert, 2013).

5.4.3. Prevalencia y Costes de la tuberculosis.

La tuberculosis es una patología característica de países de rentas medias-bajas, y la principal causa de muerte en personas infectadas por VIH (OMS, 2013). El agente infeccioso que produce esta enfermedad puede ser resistente al tratamiento, aunque lentamente se camina hacia la meta u objetivo, que es detener la enfermedad en el 2015. La tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó un 41% entre 1990 y 2011.

Rodríguez *et al* (2012) comentan que la tuberculosis presenta una tasa de incidencia para el año 2010 de 15,54 casos por 100.000 habitantes. La tasa global ha disminuido respecto al 2009. España es considerada un país de baja incidencia de tuberculosis (menos de 20 casos/100.000 habitantes).

Sin embargo, en el medio hospitalario las infecciones, incluida la tuberculosis, constituyen un grupo de enfermedades considerables. Según Gavín (2007) la incidencia de la tuberculosis ha aumentado en los últimos años, quizás debido al importante incremento de la población inmigrante.

En cualquier caso, y debido a la íntima relación que puede existir entre tuberculosis y deterioro de la función pulmonar, se considera la presencia o ausencia de la misma en el estudio, además de ser una enfermedad frecuente en el ámbito hospitalario.

5.5. Antecedentes y generalidades sobre la ECV (Enfermedad cardiovascular)

5.5.1. Descripción de la enfermedad

Se define ECV como el conjunto de enfermedades producidas como consecuencia de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. Se clasifican en: hipertensión arterial, cardiopatía coronaria (enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan el músculo cardíaco), enfermedad cerebrovascular (enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro), enfermedad vascular periférica (enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores), insuficiencia cardíaca, cardiopatía reumática (lesiones del miocardio y de las válvulas cardíacas

debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos), cardiopatía congénita, miocardiopatías y trombosis venosas profundas y embolias pulmonares; coágulos de sangre (trombos) en extremidades inferiores que pueden liberarse (émbolos) y hospedarse en órganos vecinos colapsando la función de los mismos.

Según la OMS (2011), las enfermedades cardiovasculares encabezan la lista de motivos de decesos en todo el mundo. Para datos del año 2008 se contabilizan 17,3 millones de defunciones en todo el mundo, esto supone un 30% del porcentaje de mortalidad total. De estos 17,3 millones, 7,3 son debidos a cardiopatía coronaria, y 6,2 a accidentes cerebro-vasculares. El pronóstico de defunción para el año 2030 se establece en 23,3 millones de personas, siendo los factores de riesgo más destacados el tabaco, la dieta y el consumo graso, el alcohol y la inactividad física.

Las enfermedades cardiovasculares producen más muertes principalmente a los países de ingresos bajos y medios, debido a que están mas afectados por el consumo de tabaco y otros factores de riesgo, se caracterizan por carecer de métodos efectivos en prevención y tratamiento, y poseen menor acceso a recursos sanitarios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países, y afectan casi por igual a hombres y mujeres. De aquí a 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatías y accidentes cerebrovasculares. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte.

En países desarrollados según la OMS (2013) las medidas adoptadas para disminuir la gravedad de la situación hace 20-30 años han conseguido aumentar la esperanza de vida en mujeres y hombres, en general.

Los accidentes cerebro-vasculares son incidencias agudas producidas por obstrucciones que imposibilitan que la sangre circule ágil por su cauce, produciendo daños colaterales en el cerebro. El motivo habitual de los accidentes es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que posteriormente pueden desprenderse y ocasionar lesiones adyacentes. Los accidentes cerebro-vasculares también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre.

Lim *et al* (2012) comentan que el 16,5% de las muertes anuales son atribuibles a la hipertensión.

Los factores de riesgo anteriormente citados pueden derivar en aumento de la tensión arterial, incremento de niveles de glucemia en sangre, acrecencia de lípidos, sobrepeso y obesidad. Dichos factores modificables de riesgo pueden evaluarse en centros de atención primaria y predecir el riesgo de patología cardiovascular o asociada.

Existen estudios (White, 2013; Kushner, 2013; Corey, 2013) que relacionan el cese del consumo de tabaco, la reducción de la sal de la dieta, el consumo de frutas y hortalizas y la actividad física regular con disminuciones en el riesgo de padecer ECV. Así, la importancia en fomentar la prevención y tratamiento de la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia debe ser fundamental en cualquier sistema sanitario.

La enfermedad subyacente de los vasos sanguíneos a menudo no suele presentar síntomas, y su primera manifestación puede ser una isquemia o un AVC (Accidente cerebro-vascular). Los síntomas derivados de accidentes cardiovasculares generalmente consisten en dificultad para respirar, náuseas, vómitos y dolor en mandíbula o espalda, aunque es complicado catalogarlos por el componente subjetivo que conllevan. El síntoma más frecuente es la pérdida súbita de fuerza en cara, piernas, o brazos, confusión o dificultad para hablar, problemas visuales, dolor de cabeza intenso y pérdida de conciencia.

Los sistemas sanitarios deben favorecer las opciones de vida saludables para promover o estimular el cuidado de la salud. La OMS (2011) comenta que existen determinantes, como la globalización, la urbanización, el envejecimiento de la población, la pobreza o el estrés, que pueden cooperar con los factores de riesgo citados.

5.5.2. Epidemiología y coste sanitario de ECV en España

En España, según datos del INE (2008), las cifras descubren que la mortalidad de los años anteriores es semejante a la de los siguientes. La insuficiencia cardíaca sobrepasó al Cáncer de bronquios y de pulmón. De forma exacta, las enfermedades cardiovasculares repitieron como primera causa de muerte en 2008, con el 31,7% del total de defunciones, le siguieron los tumores (26,9%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,4%).

Los datos más recientemente divulgados por el INE son del año 2011 (publicados en 2013), y revelan la misma pauta de los años posteriores; 17 millones de

defunciones atribuibles a enfermedades cardiovasculares, aunque continúan con una tendencia descendente, mientras que los fallecimientos por tumores y Cánceres aumentaron.

La mortalidad por ECV, primera causa de muerte en España, representa el 32,2% del total de defunciones (Banegas, 2006).

Bertomeu (2008) señala la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular como las dos familias de enfermedades dentro de patologías cardiovasculares que más muertes causan. Según las estadísticas del año 2006, los decesos en mujeres supusieron el 36,8% y en varones el 28,6%. El tercer grupo que más muertes produce en nuestro país (de enfermedades cardiovasculares) es la insuficiencia cardiaca, con el 15,6% de la mortalidad cardiovascular total. Englobando la totalidad de patologías relacionadas con el sistema circulatorio se sitúa el porcentaje en un 57,9 % de la mortalidad total.

Según Bastida (2002) los costes socio-económicos de las ECV y el Cáncer en las Islas Canarias y en 1998 son atribuibles por un lado a los gastos en atención hospitalaria y ambulatoria (71,36 millones de euros/año y 17,76 millones de euros/año respectivamente) y por otro a los debidos a fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad (45,31 millones de euros/año), así como las bajas laborales que ocasionan a nuestra seguridad social 30,85 millones de euros/año (Bastida, 2002).

Los factores de riesgo más decisivos para desarrollar ECV son el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia, los cuales cotizan al alza. Sin embargo, la mortalidad por ECV total ha sufrido una disminución en los últimos años. Se ha evidenciado que la confluencia de varios factores multiplica el riesgo de ECV. En España la prevalencia de individuos que presentan dos factores de riesgo es del 31% en atención primaria, y en torno al 6% presenta tres. (Baena-Díez, 2005).

En cuanto a los factores de riesgo según la Encuesta Nacional de Salud (2006) el 29,5% se declara fumador, lo que destaca al comparar con las cifras de hace casi dos décadas: el 55% de la población fumaba. Un estudio poblacional en el marco de la atención primaria (Baena *et al*, 2005) señala como fumadores a la mitad de los individuos de entre 28-45 años.

Respecto a los otros factores de riesgo Banegas (2006) comenta que la hipertensión arterial (HTA) es el más frecuente en nuestro país, con una prevalencia superior al 40% en pacientes mayores de 35 años. La gran mayoría de pacientes mayores de 60 años presentan hipertensión, el 65% desconoce su situación, el 45% no recibe tratamiento y el 16% de los pacientes que reciben tratamiento tiene un buen control terapéutico (Banegas, 2005).

A la atención de los otros factores de riesgo relacionados con el hábito de fumar y anteriormente citados, se comenta que el número de personas con sobrepeso se ha incrementado notablemente, quizá por el abandono cada vez mayor de la dieta mediterránea, (el 39% de los adultos tienen sobrepeso). Se ha doblado la cifra de obesos de hoy en día respecto hace 20 años, siendo del 15%. Además, un 39% de los adultos tienen sobrepeso. En población infantil el porcentaje es desesperanzador, siendo mayor del 25%. (Aranceta, 2000).

La OMS identifica intervenciones muy sencillas para prevenir y controlar las ECV, cuya aplicación es factible incluso en entornos con escasos recursos. Es posible reducir el riesgo de ECV realizando actividades físicas de forma regular, consumiendo una dieta rica en frutas y verduras, evitando los alimentos con muchas grasas, azúcares y sal, manteniendo un peso corporal saludable, evitando el consumo nocivo de alcohol y evitando la inhalación activa o pasiva de humo de tabaco.

Una acción global requiere la combinación de medidas que traten de reducir los riesgos en la totalidad de la población y de estrategias dirigidas hacia los individuos con alto riesgo o que ya padecen la enfermedad, como políticas encaminadas al control del tabaco, además de impuestos mayores en alimentos ricos en grasas y mejores infraestructuras que fomenten las actividades físicas al aire libre.

Los problemas cardiovasculares, la diabetes, los trastornos respiratorios y el Cáncer son las cuatro enfermedades crónicas "más frecuentes" y suponen "el 70 por ciento del gasto sanitario en España".

5.6. Antecedentes y generalidades sobre ESD (Enfermedad del sistema digestivo)

5.6.1. Descripción de la enfermedad

Tras los criterios de Manning (1978), en un intento por poner fin al caos existente en la clasificación de enfermedades funcionales digestivas, se publican en 1989 los criterios de Roma 1. Se definen en primer lugar seis grandes secciones; patología esofágica, gastroduodenal, intestinal, doloroso-abdominal, vesícula biliar-esfínter de Oddi y anorrectal. El problema que esta clasificación acarrea es la necesidad de una definición diagnóstica y formulación de criterios estrictos para obtener diagnósticos válidos. En 1997 se publica Roma 2, en un esfuerzo por ordenar y aclarar el panorama, que incluye novedades de pediatría. Finalmente y siete años después se publica Roma 3, que mantiene los siete grandes grupos e introduce nuevos criterios diagnósticos en períodos algo más estrechos (Drossmann, 2006).

Se define Enfermedad Funcional Digestiva como aquellas enfermedades que dañan al sistema digestivo. La ciencia que se dedica a ello trata y estudia trastornos del estómago, esófago, intestino delgado, intestino grueso, así como hígado y vesícula biliar.

Las enfermedades del sistema digestivo más habituales entre la población seleccionada en este trabajo de investigación, y por lo general las preferentes en el grupo de enfermedades del sistema digestivo son; el reflujo, la úlcera, gastritis, cirrosis, cólicos, hepatitis, hernias de hiato, hernia umbilical, hernia inguinal. En el reflujo, el alimento del estómago no es retenido correctamente por el anillo de fibras musculares que impide que el alimento vuelva hacia el esófago. Estas fibras musculares se denominan esfínter esofágico inferior (EEI), si este músculo esfínter no cierra bien, el alimento, el líquido y el ácido gástrico pueden volver hacia el esófago. Se han encontrado relación a los siguientes factores de riesgo; alcohol (posiblemente), hernia hiato (una afección en la cual parte del estómago pasa por encima del diafragma, el músculo que separa el tórax de la cavidad abdominal), obesidad, embarazo, tabaquismo y esclerodermia. Los síntomas más comunes, son; acidez, dolor, náuseas, tos o sibilancias, hipo, ronquera y dolor de garganta.

La gastritis es una inflamación del revestimiento del estómago, y habitualmente se presenta con dolor, inflamación, náuseas y vómitos.

La cirrosis es un proceso inflamatorio crónico, de carácter evolutivo, con lesiones degenerativas y/o necrosantes del parénquima hepático asociado a una gran capacidad regenerativa del hepatocito y a un aumento evidente del tejido conjuntivo, que termina inflamando el hígado y alterando la circulación intrahepática de todo el sistema portal. La enfermedad puede evolucionar de forma continuada o por brotes, estas lesiones conllevan una hipertensión portal, con esplenomegalia, circulación complementaria y ascitis. La destrucción difusa de hepatocitos queda compensada por fenómenos regenerativos celulares de extensión.

Las úlceras pueden afectar también a distintos tramos del sistema digestivo, tanto a la parte de la boca, como a otras, pero las más frecuentes son las úlceras pépticas, también llamada úlcera gástrica. Se caracteriza por una pérdida de sustancias, localizada siempre en mucosas que se encuentran en contacto directo con la secreción gástrica, siempre en mucosas clorhidropépticas. Las úlceras pueden alcanzar la zona muscular y perforar todas las capas del estómago. Existe bibliografía que relaciona la úlcera y el hábito de fumar (Rodríguez-Hernández *et al.*, 2001)

El presente trabajo ha tenido en cuenta las alteraciones funcionales relacionadas con el sistema digestivo padecidas por los sujetos a estudio, sin tener en consideración clasificaciones más estrictas, sencillamente se pretende relacionar el hábito de fumar con estas patologías. Sí se anota, y se tiene en cuenta como datos de la variable “patología digestiva”, a qué grupo de ellas pertenece.

5.6.2. Epidemiología y coste sanitario en España

Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística, 2011) el número de defunciones por ESD en el año 2011 es de 19.576 individuos (5%, del número total de defunciones). Generan una de cada tres consultas que se realizan en Atención Primaria y las padece, en mayor o menor medida, el 80% de la población española. Las enfermedades digestivas son un enorme conjunto de patologías, caracterizadas por su alta prevalencia social y por sus graves consecuencias, tanto en los costes sanitarios como en la pérdida de calidad de vida de los pacientes. Manuel Díaz Rubio (2004) presidente de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), asegura que uno de los problemas de las enfermedades, especialmente de las gástricas “es el sufrimiento que supone para el paciente”. En su opinión “determinadas enfermedades, qué duda cabe que tienen una repercusión grande en la calidad de vida”.

5.7. Antecedentes y generalidades sobre el Cáncer

De entre las principales causas de muerte en todo el mundo, el Cáncer se asienta en la cabeza de la lista, según datos del OMS (2008), 7,6 millones de decesos, es decir un 13% del total. Las tipologías de esta enfermedad más habituales son: cáncer, pulmón, estómago, hígado, colon y mama.

Sin embargo, los datos del INE (2013) en España, sitúan al Cáncer en segundo lugar con un 28,2 % de los fallecimientos totales. Existe bibliografía numerosa que relaciona el cáncer y el hábito de fumar, se citan a continuación algunos autores como antecedentes.

Ferris (2013) comenta que fumar se asocia estadísticamente con el cáncer de vejiga, los fumadores, de hecho, tienen de 2-5 veces mayor riesgo que los no fumadores.

Besaratinia (2013) comenta que el riesgo de los fumadores en el desarrollo de cáncer de vejiga es atribuible a su exposición a las aminas aromáticas.

Según Braisch (2012) los cánceres de boca, faringe, esófago, laringe, pulmón bronquial, riñón, vejiga urinaria y tracto urinario son desarrollados en mayor medida por individuos expuestos al hábito de fumar.

El segundo lugar de causas de muerte corresponde a los tumores, siendo responsables de prácticamente el 26% del total de fallecimientos (99.994 defunciones por tumores malignos). En las mujeres, el Cáncer de mama sigue siendo el más significativo con 5.983 defunciones, mientras que en los hombres el Cáncer de bronquios y pulmón con 17.194 fallecidos es el primero en importancia seguido del Cáncer colo rectal con 7.835 muertes. El Cáncer de próstata es responsable de 5.584 fallecimientos.

En cuanto al factor de riesgo estudiado y su relación con el Cáncer comentar que en España un 21,5% de las mujeres mayores de 16 años se declaran fumadoras diarias frente al 31,5% de los hombres.

5.7.1. Descripción de la enfermedad de Cáncer

Cáncer es una expresión que se utiliza para abarcar muchas enfermedades, todas ellas caracterizadas por la presencia de células anormales que se dividen sin control y que pueden invadir otros tejidos (Instituto Nacional del Cáncer, 2013).

El Cáncer lo constituye todo tumor maligno que se caracteriza por una multiplicación anormal y desordenada de células, las cuales tienen la característica de invadir los tejidos adyacentes (metástasis).

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer (OMS, 2013).

Las células cancerosas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por el sistema sanguíneo y por el sistema linfático. Existen más de cien tipos distintos de Cáncer, la mayoría de ellos adquieren el nombre del órgano o células donde comienzan, así, los tipos de cáncer existentes pueden agruparse en cinco categorías diferentes: carcinoma, sarcoma, leucemia, linfoma, y cánceres del sistema nervioso central.

En el presente trabajo de investigación se considera la presencia/ausencia de cáncer de una forma general sin entrar en consideración de la tipología del mismo, pero sí teniendo en cuenta el órgano afectado. Se establece de esta forma una clasificación de los tipos de cáncer (órganos afectados) más frecuentes entre los pacientes seleccionados en esta investigación y se compara la presencia/ausencia del factor de riesgo que se evalúa (relación con el hábito de fumar tabaco negro).

Según la OMS (2008) el tabaco es el factor de riesgo más importante, y es la causa del 22% de las muertes mundiales por cáncer en general, y del 71% de las muertes mundiales por cáncer de pulmón, según datos de la OMS (2013).

5.7.2. Epidemiología y coste sanitario del Cáncer en España

El motivo primordial por deceso en el mundo es la enfermedad conocida como “cáncer”. Se le atribuyen 7,6 millones de defunciones (aproximadamente el 13% del total) ocurridas en todo el mundo en 2008. Los principales tipos de cáncer son los siguientes:

- pulmonar (1,37 millones de defunciones)
- gástrico (736 000 defunciones)
- hepático (695 000 defunciones)
- colorrectal (608 000 defunciones)
- mamario (458 000 defunciones)
- cervicouterino (275 000 defunciones)

Más del 70% de las defunciones por cáncer se registraron en países de ingresos bajos y medianos donde los tratamientos no son accesibles para la población (OMS, 2013). El pronóstico según la OMS, es que el cáncer continúe su escalada. Se prevé que el número de defunciones por cáncer siga aumentando en todo el mundo y supere los 13,1 millones en 2030 (OMS, 2013).

Según López-Abente (2004) se estima que actualmente se diagnostican 162.000 casos de cáncer al año, de ellos 25.600 pertenecen a zona colo rectal con 25.600 casos diagnosticados, el subsiguiente en frecuencia es el de pulmón y mama, en ese orden.

Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres. (Sociedad Española de Oncológica Médica, 2011).

Para tumores con alta supervivencia, la mortalidad no refleja adecuadamente la importancia de estos tumores. No obstante, en términos globales, la mortalidad sigue representando un buen estimador del impacto global de cada tumor en la población, en términos de frecuencia y gravedad. Por otra parte, se ha comprobado que para el cáncer, los certificados de defunción son una fuente fiable de información, tanto en Europa como en España (Percy *et al*, 1990; Regidor *et al*, 1993).

Para el período 1975-2000, los tumores responsables de más defunciones en hombres fueron el cáncer de pulmón, de colorrectal, y de próstata, superando todos

ellos las 5.000 muertes/año, mientras que en mujeres este número de muertes sólo fue alcanzado por los tumores de mama y colo rectales. Durante este mismo periodo, la mortalidad en hombres españoles fue superior a la media europea para los cánceres de la cavidad oral, estómago, hígado, laringe, pulmón y vejiga, todos ellos muy relacionados con el consumo de tabaco. (López-Abente *et al*, 2009).

En cuanto al uso de recursos sanitarios las altas hospitalarias totales fueron 201.056 para los hombres (2.248.406 estancias estimadas) y 132.009 para las mujeres (1.402.980 estancias estimadas). El total de días de hospitalización según esta fuente sería de 3.651.386. Los costes totales para los hombres ascienden, según los datos del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos, 2006) a 765.669.924 euros y a 506.811.234 euros para las mujeres, siendo el total para todas las comunidades autónomas de unos 1.272 millones de euros. De los tumores analizados, destaca por su mayor coste de hospitalización el cáncer colorrectal con 172 millones de euros.

Los costes medios por estancias hospitalarias (Tabla 9) según datos de Encuesta de Morbilidad Hospitalaria del INE y Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), para el año 2003 según Antoñanzas (2006).

COSTE POR ESTANCIA (EUROS 2003)
Colo rectal 343,97
Mama 414,10
Próstata 406,12
Cérvix 427,21
Otros 345,11

Tabla 9. Coste por estancia (Euros 2003)

Además, se pueden considerar los elevados costes indirectos que produce generados por el absentismo laboral y disminución de la producción laboral por los pacientes y cuidadores, así como la disminución de producción doméstica perdida por pacientes y cuidadores, incluyendo aquí el tiempo de ocio.

En general, las enfermedades consideradas en esta investigación y su relación con el tabaco han sido examinadas por otros científicos estudiosos de la materia y se descubre en todas ellas una estrecha relación con el tabaco, se sugiere como novedad conocer en que medida el tipo de tabaco influirá en dicha relación.

6. MATERIAL Y METODO

6. MATERIAL Y METODO

El diseño de ésta investigación tiene como objeto estimar la relación causal entre el tabaco y la salud a grandes rasgos, para ir aproximando posteriormente la causalidad de una en otra hasta averiguar la relación existente entre tabaco negro y EPOC.

La secuencia seguida es:

- 1) Cuantificar la proporción de casos de enfisema (EPOC) atribuibles al tabaco.
- 2) Cuantificar la asociación existente entre el consumo previo de tabaco y sus variantes (rubio/negro) y el desarrollo de enfermedad.
- 3) Determinar la relación entre el consumo previo de tabaco negro y la mayor probabilidad de padecer EPOC.
- 4) Determinar la relación causal existente entre el consumo de tabaco negro según los criterios de tiempo, de exposición y dosis consumida.

- 5) Realizar un modelo predictivo o de regresión logística binaria multivariante para establecer la relación entre las variables dependiente e independiente. Este modelo formal supone contar con una expresión matemática que resume la relación entre variables y predice el valor que tomará una de las dos variables.

6.1. Diseño del estudio o Elección del diseño

Para abordar la investigación se plantea confeccionar un estudio longitudinal retrospectivo de la exposición previa al tabaco y el estado de salud actual entre casos y controles, desarrollando un análisis observacional, apareado 1:1, de los hábitos de consumo de tabaco y su relación con la patología presente.

Se selecciona este prototipo de ensayo porque es adecuado para abordar exposiciones retrospectivas (el estudio se desarrolla cuando ya ha comenzado la enfermedad) en el tiempo, además de ser relativamente rápido y económico en comparación con otros modelos de investigaciones clínicas epidemiológicas. Este paradigma de aplicación es apropiado para enfermedades con largos periodos de latencia, como es el caso de EPOC donde el intervalo existente entre el hábito tabáquico y la aparición de alteraciones funcionales cuantificables en la salud es insigne, así como la estimación retrospectiva del tiempo de exposición como medida de cantidad aconsejan la elección del diseño. De forma secundaria y paralela a los resultados principales se espera obtener referencias válidas para contrastar y evaluar la influencia del factor de riesgo referido en otras patologías relacionadas ya sea de forma directa o indirecta con el consumo de tabaco.

6.1.1. Definiciones

Se obtiene, por tanto, un estudio caso y control de base hospitalaria de acuerdo a las siguientes definiciones y condiciones:

Definiciones: Se define caso como aquel sujeto afectado por alguna de las patologías correspondientes a los códigos de la clasificación internacional de enfermedades que se corresponden con (CIE 9ª:491 y 492. Tabla 10) bronquitis crónicas inespecíficas, EPOC, y enfisema. Los casos seleccionados deben presentar episodios de exacerbación aguda con ingreso hospitalario por la causa detallada durante los años 2007-2012.

CODIGO CIE-9	ENFERMEDAD
491	Bronquitis crónica
491.0	Bronquitis crónica simple
491.1	Bronquitis crónica-muco purulenta
491.2	Bronquitis crónica-obstructiva
491.20	Bronquitis crónica-obstructiva sin agudización
491.21	Bronquitis crónica-obstructiva con agudización
491.22	Bronquitis obstructiva crónica con bronquitis aguda
491.8	Bronquitis crónica. OTRA
491.9	Bronquitis crónica .NEOM
492	Enfisema pulmón
492.0	Enfisema pulmón bulloso
492.8	Enfisema pulmón. OTRO

Tabla 10. Clasificación de enfermedades según su categoría y subcategoría en el código internacional de enfermedades en su novena edición.

Se excluye según la definición de caso aquel individuo ingresado por el diagnóstico citado que posteriormente no presente el diagnóstico clínico de EPOC.

Los informes sobre exposición a la enfermedad y antecedentes sobre otras patologías asociadas al tabaco e incorporadas a la base de datos son extraídos de las Historias Clínicas de los pacientes del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

Se define control como aquel sujeto de similar edad (\pm 2 años) e igual género, que presente un episodio de ingreso hospitalario por causa diferente a EPOC durante el periodo de selección de casos (2007-2012). Se excluyen como controles aquellos pacientes que ingresen en el área de neumología o manifiesten alguna patología que

pueda estar vinculada a EPOC, tal es el caso de enfermos renales, cardiología, pediatría, infecciosos, asmáticos, o aquellos que no sean capaces de aseverar su fidedigna contestación en la entrevista personal, tal es el caso de los enfermos mentales. La selección de controles proviene principalmente de las áreas de oftalmología, traumatología, cirugía, medicina interna y obstetricia.

De los informes de las Historias se recaban datos sobre presencia /ausencia de neumonía, tuberculosis, ECV, ESD y Cáncer.

Existen cuantiosos informes sobre otras patologías que presentan alguna conexión con el tabaco y no se consideran en este estudio debido a que se examinan las más prevalentes y de mayor importancia, por la morbi-mortalidad que agregan al estado de salud general del paciente.

Se define hábito de riesgo al consumo previo de tabaco, de la variedad o tipología que sea, durante más de un año consecutivo sin periodos de cesación del consumo. Se consideran no fumadores los fumadores ocasionales y los usuarios de menos de 2 cigarrillos/día, o con periodos de interrupción del hábito.

Los casos se aparean por edad con rango de (+/- 2 años) y por razón de idéntico género.

La información se recolecta en cuestionarios diseñados de forma similar al aprobado por el proyecto de Conselleria del que se deriva esta investigación, y que considera documentos que justifican la historia de tabaquismo del paciente, así como otras fuentes de contaminación laboral o domiciliaría que se hayan registrado en su Historia Clínica. También se recoge los antecedentes que figuren sobre otras patologías que afecten al sujeto y que sean consideradas en esta investigación.

La recopilación de los documentos que acrediten las patologías padecidas se efectúa por una única persona supervisada, previa explicación de los objetivos a cada paciente y solicitud de participación que incluye el envío de un documento formal explicativo del estudio y el consentimiento informado. El proyecto de esta investigación se aprueba por el comité ético del CEU-Universidad Cardenal Herrera y por el comité ético del CHGUV.

Atendiendo a la Ley de protección de datos de Carácter Personal Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre (en adelante LOPD), y a su reglamento de desarrollo aprobado por el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, se establece:

La comunicación de dicha información que debe considerarse integrada por datos de carácter personal (en el sentido del artículo 3. de la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal, que define estos como “Cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables”, en la configuración legal de la misma como revelación de datos realizada a una persona distinta del interesado. La cesión o comunicación de datos se regula, con carácter general en el artículo 11 de la Ley Orgánica 15/1999, cuyo apartado primero establece que: “Los datos de carácter personal objeto del tratamiento solo podrán ser comunicados a un tercero para el cumplimiento de fines directamente relacionados con las funciones legítimas del cedente y del cesionario con el previo consentimiento del interesado”.

El apartado segundo de dicho artículo contempla una serie de supuestos en que las cesiones de datos no requieren el consentimiento de los interesados, entre los que se encuentra, en lo que ahora interesa, el recogido en el apartado segundo, esto es, que la cesión se produzca entre Administraciones Públicas y tenga por objeto el tratamiento posterior de los datos con fines históricas, estadísticos o científicos.

Los estudios científicos por tanto quedan amparados por el supuesto de cesión contemplado en el artículo 11.2 y 21.1 de la Ley 15/1999, cuando aluden al fin científico del tratamiento de los datos personales como supuesto que excluye el consentimiento previo a la cesión de los mismos, si el cedente y cesionario son administraciones públicas.

6.1.2. Estimación de la muestra

Se estima la muestra de acuerdo con el procedimiento estándar en estudios retrospectivos apareados. Este criterio establece una proporción de exposición del 25%. La medida de riesgo estimada (OR: 2) y aplicada constituye el umbral mínimo esperado. Los valores de probabilidad de error *a priori* son los habituales en estudios observacionales, alfa 5% y beta 20%. La muestra básica resultante fue de 152 casos / 152 controles.

Al objeto de incrementar la potencia estadística y reducir los errores de respuesta de los sujetos, se incluyó un sobre-muestreo del 20%.

De igual modo y al objeto de incrementar la potencia discriminante limitando los errores de clasificación diagnóstica, se tomó la opción dicotómica por lo que la

muestra base se incrementó en 50%, dadas las características retrospectivas del estudio.

Finalmente la muestra queda establecida en 516 sujetos (258 casos y 258 controles). Nivel de confianza 95%. El número final de sujetos resulta de restar los errores por “No consentimiento” y los “No localizados”.

6.1.3. Selección de sujetos y centro sanitario

La selección de casos se realiza de acuerdo con la definición anterior y se tienen en cuenta tanto casos incidentes como prevalentes, los riesgos relativos indirectos obtenidos de un estudio de prevalencia son un estimador justo del riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

La selección de controles puede incluir un sesgo potencial enorme, se debe seleccionar a los controles de una población homogénea (en este caso población hospitalaria) y los procesos de inclusión/exclusión ser similares (Fletcher, 2002). Así, se escogen individuos de idéntico género, equivalente edad, y fechas de ingreso afines, además se excluyen áreas neumología (asma, EPOC, fibrosis), enfermos mentales (incapacidad para recordar datos sobre tabaco), área de infecciosos, enfermos renales, y patologías que puedan ser derivadas de procesos neumológicos.

Se debe considerar la selección de individuos de un hospital como una muestra más falible que otras, porque los pacientes hospitalizados constituyen una muestra sesgada de todas las personas de la comunidad, para evitar esto se incluye emparejamiento por edad, sexo y año de ingreso.

Se selecciona el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia CHGUV (Av. Tres cruces 2, 46014) por:

- se caracteriza por prestar servicio a población determinada y estable, es decir que no tiene diferencias significativas respecto al conjunto de la población general constituida por la Comunidad Valenciana, y no es representada por grandes picos demográficos que podrían enmascarar el perfil del paciente habitual.

- está dotado de una fundación dedicada a la investigación (Fi HgU) “Fundación de investigación del Hospital General de Valencia”.

-es hospital de referencia en; Requena, Xativa, Ontinyent; Alcoy, Marina Baixa, lo que presupone mayor cualificación diagnóstica y mayor precisión en detección y evaluación de patologías.

-facilidad de acceso, por ser uno de los directores personal del CHGUV (Consortio Hospital General Universitario de Valencia).

-la población hospitalaria se singulariza por la exhaustividad de la información que se recoge sobre los pacientes y por la elevada prevalencia de individuos.

El Consorcio Hospital General Universitario de Valencia presta servicio a Valencia- Dr. Peset (donde es hospital de referencia para cirugía torácica) y en áreas de dermatología y estomatología a toda la Comunidad Valenciana (Fig. 4)



Figura 4. Cobertura Poblacional del Hospital General Universitario

Se pretende, al seleccionar este hospital, abarcar el mayor número posible de potenciales sujetos participantes, con la finalidad de reducir el sesgo que puede introducirse al seleccionar un Hospital con una cobertura menor. La cobertura total que abarca este hospital se refleja en la tabla 11.

Departamento	Cobertura Poblacional (sujetos)
Requena	52.263
Valencia Hospital General	373.805
Valencia- Peset	379.692
Denia	179.910
Xàtiva- Ontinyent	208.832
Alcoy	142.134
Marina Baixa	197.095

Tabla 11. Cobertura poblacional por Áreas

Para el desarrollo de la investigación se cuenta con la colaboración de los siguientes servicios: Unidad de Documentación Clínica y Admisión (UDCA).

La obtención de datos de los pacientes se realiza a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de hospitalización de los años 2007/2012 de donde se seleccionan los sujetos potencialmente participantes (casos y controles) y se solicita previamente el consentimiento informado de todos los pacientes que forman parte posteriormente en el estudio.

6.2. Variables de estudio

Las variables seleccionadas tienen por objeto proporcionar un conocimiento global de cada paciente, esta información se basa en tres grupos de datos:

6.2.1. Variables antropométricas: ofrece información física del paciente, estas variables son: peso, talla, IMC (Índice de masa corporal), sexo, profesión.

6.2.2. Variables sobre el hábito tabáquico: consumo de tabaco (presencia o ausencia), tipo de tabaco consumido, tiempo que fumó, número de cigarrillos fumados, edad de consumo del primer cigarrillo, marca consumida la mayoría de la vida.

6.2.3. Variables sobre estado de salud del sujeto:

- presencia o ausencia de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- de BQT (Bronquitis)
- de NMN (Neumonía)
- de TBC (Tuberculosis)
- de ECV (Enfermedad cardiovascular)
- de ESD (Enfermedad del sistema digestivo)
- de Cáncer
- tipos de Cáncer
- variables analíticas relacionadas con el consumo de tabaco: presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono y volúmenes espirométricos.
- variables analíticas relacionadas con el estado de salud en general: Hemograma

Respecto a la tipología de dichas variables, se puede clasificar a su vez según correspondan a variables predictoras, de resultado, o covariables.

- Variables predictoras: también llamadas variables independientes. Aquella característica o propiedad que se supone es la causa del fenómeno estudiado. En investigación experimental se llama así a la variable que el investigador manipula. Son los elementos o factores que explican un fenómeno científico, se identifica como causa o antecedente. En este caso la causa o antecedente de la enfermedad se presupone que es el consumo de tabaco negro. Las variables predictoras son: consumo de tabaco, tipo de tabaco consumido, tiempo que fumó, número de cigarrillos fumados, edad de consumo del primer cigarrillo, marca consumida la mayor parte de la vida, práctica de ejercicio, consumo de alcohol, consumo de tóxicos, profesión, intentos de abandono del hábito.
- Variable de resultado: Hayman (1974) la define como propiedad o característica que se trata de cambiar mediante la manipulación de la variable independiente. También se denomina variable dependiente y es el factor observado y medido para determinar el efecto de la variable independiente

(consumo de tabaco negro). Son los efectos o resultados del fenómeno que se pretende investigar. En este caso el efecto o resultado es la enfermedad. Las variables de resultado son: presencia de EPOC, presencia de neumonía anterior, presencia de bronquitis anterior, presencia de tuberculosis anterior, presencia de Cáncer, tipos de Cáncer, presencia de ECV, presencia de ESD, tiempos de estancia. Se seleccionan estas patologías y no otras porque se consideran vinculadas de alguna forma con la EPOC, la disminución de oxígeno en sangre deriva en hipoxia tisular y mal funcionamiento coronario, el consumo de tabaco influye directamente en patologías del aparato digestivo (Tsuji, 2013; Sliwiska-Mosson, 2012; Alexandre, 2012), las bronquitis continuas son los primeros síntomas que el paciente recuerda en la anamnesis (Sathish, 2013), y de forma general la NMN y TBC supone un grave daño en el aparato respiratorio que pueden ocasionar pérdida de función o capacidad pulmonar (Vassallo, 2012; Huttunen, 2011; Bagaitkar, 2008) por otro lado en la bibliografía se encuentra numerosos artículos que relacionan Cáncer y tabaco (véase introducción-justificación).

- Covariables: La covariable es una variable, cuantitativa o cualitativa, cuya presencia modifica y/o explica una variación del efecto principal.

El Peso y la Talla (IMC) serían covariables cuantitativas del efecto principal, también podrían serlo los antecedentes de enfermedades (Presencia / Ausencia). Las variables que pueden interferir son las que están relacionadas con la variable dependiente (EPOC y enfermedades relacionadas) que es la que medimos y comparamos en distintos grupos. Las covariables son: peso, talla, hematíes, hemoglobina, volumen corpuscular medio: VCM, hematocrito, amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), leucocitos, urea, creatinina, tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica: (TAD), presión parcial de dióxido de carbono p_{CO_2} , presión parcial de oxígeno p_{O_2} , capacidad vital forzada teórica (FVC t), volumen espiratorio forzado teórico (FEV₁ t), capacidad vital forzada medida (FVC m), volumen espiratorio forzado medido (FEV₁ m) y cociente FVC/FEV₁.

Se pretende controlar o neutralizar determinadas variables que por su relación con la variable dependiente (Salud -Enfermedad) pueden interferir, se denominan covariables (que varía junto con la variable dependiente) o también llamadas variables concomitantes.

Para el análisis de variables cuantitativas discretas (edad, intentos de abandono, tiempo que fumó, número de cigarrillos) se emplea la F de Snedecor, la t-

Student, desviación estándar y diferencia de medias, en variables cuantitativas continuas (Hemoglobina, Hematocrito, Volumen Corpuscular medio, Hematíes, ADE, Urea, Creatinina) se utiliza la F de Snedecor, la t-Student, así como regresión logística. Para variables cualitativas nominales (sexo, presencia/ausencia de enfermedad,) u ordinales (tiempo consumo en rangos) se analizan con el chi cuadrado y la Z de Wilkinson.

Existen dos enfoques metodológicos para controlar variables: control estadístico mediante análisis de covarianza y control del diseño del estudio, planificando la investigación para neutralizar variables que se pretende que no interfieran.

6.3. Procedimientos de obtención de las variables

- Revisión bibliográfica: se consulta en primer lugar libros de referencia básicos de cada área de conocimiento estudiada, además se completa la información con búsquedas periódicas desde el comienzo del estudio, almacenando todos los artículos de interés en una base de datos (Pubmed-Medline e Index Medicus), y revisando toda la bibliografía que figura en los artículos de mayor índice de impacto en revistas de interés científico y conocido prestigio como (Arch Bronconeumol, Revistas médicas de diferentes países, Appl Clin Genet, Plos One, Ther Adv Respir Dis, Przegl Lek, Respir Physiol Neurobiol, Nutrients, Pulm Pharmacol Ther, Front Oncol, SEPAR). Se intenta descartar aquellos artículos que son revisiones, los informes de un solo caso (por el reducido tamaño de muestra) y los estudios anónimos. También se consulta diferentes leyes antitabaco, de protección de datos, así como bases de datos de la OMS, INE, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Aprobación del comité ético del CEU
- Aprobación por el comité ético del CHGUV.
- Estudio de las características de la enfermedad de EPOC y otras patologías asociadas al tabaquismo.
 - a. Definición casos
 - b. Definición controles

- c. Solicitud de acceso a los registros de Altas Hospitalarias.
- d. Consentimiento informado por parte de los sujetos participantes.
- e. Revisión de Historias, extracción de datos del Hemograma y Espirométricos, características antropológicas del sujeto, enfermedades o informes anexos que figuren en la historia y que se consideren de interés para el estudio, diagnósticos de admisión y observaciones o juicios médicos emitidos tras diversos días de ingreso con pruebas concluyentes.
- f. Creación de una base de datos de datos centralizada y ubicada en el Departamento de Farmacia de la Universidad CEU Cardenal Herrera.
- g. Encuestas telefónicas posteriores para completar datos
- h. Superposición de los datos que interesa asociar y comparar completando la base de datos con la totalidad de variables que nos interesa contrastar.
- i. Análisis estadístico de los datos: Obtener niveles de evidencia estadística (asociación). Control de sesgos de selección y estimación de la probabilidad de error.
- j. Comparación de medias de las variables obtenidas, para cuantificar las diferencias.
- k. Estimación de las medidas de asociación: contraste estadístico de las variables.

Con la finalidad de confirmar la presunta relación “causa-efecto” planteada en la hipótesis, se estudia el o los factores implicados en ésta, se introducen las variables en un programa informático Acces.

Se diseña una base de datos relacional (Acces) denominada “Casos y Controles” (BDCYC) que contiene:

- Variables personales del paciente: fecha en que fue *exitus* (si lo fué), teléfonos personales, año de nacimiento, número de historia, SIP, y sexo.

- Datos sobre el ingreso hospitalario en casos: fecha 1(2007-2011) y fecha 2 (primer ingreso por EPOC en la historia clínica), el Diagnóstico de admisión (los tres primeros) y el tiempo de estancia del sujeto ingresado en el CHGUV.
- Datos sobre el ingreso hospitalario en controles: causa de ingreso (diagnóstico principal, y los dos secundarios), el año coincide: entre 2007-2011, para el ingreso 1, el ingreso 2 se corresponde con el primer ingreso que exista en la historia del paciente.
- Presencia /Ausencia de EPOC, Bronquitis, Neumonía, Tuberculosis, ECV, ESD y Cáncer.
- Datos del Hemograma en el momento del ingreso.
- Valores antropométricos del paciente.
- Presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en sangre arterial.
- Volúmenes espirométricos

A esta base de datos se incorporan variables relacionadas con el consumo de tabaco, tanto para los sujetos casos como para controles, de este modo se obtiene finalmente una base de datos con variables agrupadas en tres tablas relacionadas y con información de sujetos casos y sujetos controles.

Tabla 12: Variables asociadas al primer ingreso hospitalario (entre 2007-2011)

Tabla 13: Variables asociadas a un segundo ingreso (primer ingreso que el paciente presenta en su historia)

Tabla 14: Variables recogidas en el Cuestionario telefónico sobre hábito de tabáquico.

La base de datos (Tabla 12-14) que se obtiene se compone de 80 variables: 60 numéricas, 17 de cadena, y tres con formato de fecha. Las variables cuantitativas pueden ser discretas (edad, tiempo de estancia, número historia) o continuas (peso, talla, hematíes, etc.). Las discretas se estudian y comparan con la F de Snedecor, la t-Student, desviación estándar y diferencia de medias. Las variables continuas se analizan mediante regresión logística, F de Snedecor, t- Student.

Existen también en este estudio variables como el género, la ocupación, que se refieren a una característica del individuo y para ellas se emplea el chi cuadrado, y la Z de Wilkinson. Por último, se consideran variables cualitativas (binarias,

ausencia/presencia) son las que se refieren a procesos patológicos en el paciente y se valoraran con el chi cuadrado.

<i>Etiquetas</i>	<i>Variables predictoras</i>	<i>Variables de resultado</i>	<i>Variables de resultado</i>
Fecha de defunción	1 Ingreso	Hematíes 1	Peso 1
Teléfonos	Diagnostico 1	Hemoglobina 1	Talla 1
Fecha recogida datos	Diagnostico 2	Volumen corpuscular medio 1	P CO2 1
SIP	Diagnostico 3	Hematocrito 1	P O2 1
Año nacimiento(EDAD)	Tiempo de estancia	Ade 1	FVC 1 T
Numero historia Clínica		Leucocitos 1	FEV 1 1 T
Sexo		Urea 1	FVC 1 M
	Tensión arterial	Creatinina 1	FEV 1 M

Tabla 12. Variables asociadas al primer ingreso hospitalario.

<i>Etiquetas</i>	<i>Variables predictoras</i>	<i>Variables de resultado</i>	<i>Variables de resultado</i>
Fecha de defunción	2 Ingreso	Hematíes 2	Peso 2
Teléfonos	Diagnostico 1	Hemoglobina 2	Talla 2
Fecha recogida datos	Diagnostico 2	Volumen corpuscular medio 2	P CO2 2
SIP	Diagnostico 3	Hematocrito 2	P O2 2
Año nacimiento(EDAD)	Tiempo de estancia 2	Ade 2	FVC 2 T
Numero Historia Clínica		Leucocitos 2	FEV 1 2 T
Sexo		Urea 2	FVC 2 M
	Tensiona arterial 2	Creatinina 2	FEV 1 2 M

Tabla 13. Variables asociadas a un segundo ingreso (en caso de existir)

<i>Etiquetas</i>	<i>Variables predictoras</i>	<i>Variables de resultado</i>	<i>Covariables</i>
Nombre Apellido	Fumador	EPOC	Ejercicio
Teléfonos	Tiempo que fumó	Neumonía	Alcohol
Fecha recogida datos	Numero de cigarros	Bronquitis	Tóxicos
SIP	Edad del 1 cigarro	Tuberculosis	Profesión
Año nacimiento(EDAD)	Tipo de tabaco	Cáncer	Peso
Numero Historia Clínica	Marca de tabaco	Tipo de cáncer	Talla
Sexo	Intentos abandono	ECV	
	Tiempo sin fumar	Enfermedad gástrica	

Tabla 14. Variables recogidas en formulario 3 (telefónico)

6.4. Método de análisis

6.4.1. Depuración de errores y corrección de casos y controles.

Una vez constituida la base de datos con la totalidad de las tablas anteriores, se revisa la autenticidad de los datos con comparación de los mismos en las fuentes originales.

Se pretende reducir el error en el procesado e incorporación de datos validando la muestra con sectores de registros originales en al menos un 10% de los casos estudiados.

6.4.2. Validación

El objeto de la relación entre las variables contenidas en las tablas se establece para garantizar un único registro por sujeto incluido en el estudio, evitando duplicidades y errores de asignación y/o clasificación. El registro de identificación se

sustenta en el Número de Historia Clínica y su control de fiabilidad se realiza mediante la correlación del número de identificación personal, SIP. De este modo cada número SIP se corresponde con un único número de Historia Clínica.

Se realiza diversas consultas protocolarias para subsanar los primeros errores ordinarios, al tiempo se examinan los resultados con un programa estadístico SPSS.15.

La rutina que se deriva del programa estadístico SPSS.15, será:

- definir las propiedades de las variables
- establecer una sintaxis para la traducción posterior (Ejemplo: la edad del sujeto caso será la fecha de ingreso menos la fecha de nacimiento, establecida por tanto como la fecha del sujeto en el momento del ingreso).
- remendar posibles casos duplicados, valores nulos o campos vacuos.
- unificar valores diversificados que correspondan al mismo resultado (Ejemplo: reagrupar los múltiples diagnósticos validos en el campo Diagnostico, estableciendo un ajuste de los que correspondan a EPOC).

6.4.3. Secuencia de análisis

Se obtiene una población con patología respiratoria a partir de la cual se crea la BDC (base de datos de casos), posteriormente una población de controles (enfermos expuestos y no expuestos) con su BDC (base de datos de controles), ambas contienen el nexo común SIP (tarjeta sanitaria del paciente), que servirá para unificar ambas bases de datos y obtener BDCYC (base de datos de casos y controles).

A continuación se añade los datos de hábitos tabáquicos de la encuesta personal para casos y controles obteniéndose la totalidad de las variables a estudio.

Converge así una cohorte retrospectiva de 269 casos + 553 controles (822 sujetos), se descarta los no consentimientos a los que se suman los pacientes que no contestan, no se localizan o no recuerdan la marca de tabaco consumida. Todo ello constituye un 40% de casos perdidos. Del total de casos (269) se obtiene finalmente

para su análisis una subpoblación de 163 casos con sus 163 respectivos controles que resultó mayor que la muestra básica establecida en 152 casos y 152 controles.

El desarrollo del estudio se sustenta en aproximaciones sucesivas a la causa.
Para ello:

Contraste básico o primario.

Tabaco vs Enfermedad

Dosis vs Enfermedad

Tiempo vs Enfermedad

Contraste sucesivo, se aproximan los contrastes.

Tipo de tabaco-Enfermedad

TN vs TR vs NC - Dosis

TN vs TR vs NC - Tiempo

Regresión logística binaria multivariante

Tipo de tabaco vs Enfermedad

Tiempo de consumo vs Enfermedad

Dosis vs Enfermedad

6.4.4. Contraste estadístico.

1. Relación bivariante. Comparación binaria de las variables predictoras y de resultado.

2. Cuantificación de la relación bivariante. Estimación del tamaño de las desproporciones y distancias entre los valores.

3. Contraste estadístico de las desproporciones y distancias.

4. Estimación de la relación temporal del consumo de tabaco y el resultado de enfermedad.

5. Estimación de la relación dosis/respuesta del consumo de tabaco y la presencia de enfermedad.

6. Contraste de la relación temporal y la dosis vs adelantamiento de los síntomas de enfermedad y el ingreso hospitalario.

7. Estratificación y contraste de las variables principales (tiempo, dosis y gravedad) según tipo de tabaco al objeto de controlar los sesgos de selección y memoria.

8. Regresión logística binaria multivariante y ajuste de la bondad del modelo predictivo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

En los modelos predictivos o de regresión, la representación de la relación entre dos o más variables a través de un modelo formal supone contar con una expresión matemática, que aparte de resumir dicha relación, permita realizar predicciones de los valores que tomará una de las dos variables.

Con la finalidad de validar la hipótesis inicial se pretende ascender por la escala conceptual de diferentes niveles de demostración. En el primer nivel se ubica la relación entre dos variables, sin contraste estadístico lo cual indica que existe un nexo común entre ellas.

En el segundo nivel se localiza la relación desproporcionada entre variables, es decir, aquella que dispone de contraste acreditado por la OR (Razón de desproporción).

El tercer nivel se refiere a la asociación, es decir aquella relación entre variables que presentan contraste y una desproporción en uno de los grupos mayor del 95%, es decir, con una significación menor al 0,05. La ocurrencia de estos requisitos sugiere una "Asociación estadísticamente significativa".

Además, se persigue el objetivo de ofrecer más argumentos razonables que puedan validar la hipótesis referida en este trabajo de investigación, para ello se cuenta también con el factor "dosis", el agente "tiempo" y la circunstancia de "plausibilidad", en el caso positivo de que los diferentes escalones citados confirmen la hipótesis, se podrá enunciar la "Relación causal" entre tabaco negro y la exposición a la enfermedad.

En el análisis de resultados y con la finalidad de demostrar lo anteriormente comentado se analizan las variables siguiendo este patrón e intentando ajustarnos al

modelo de análisis secuencial progresivo, desarrollando la teoría de muestreo estratificado (Neyman, 1934):

1. se deben obtener las frecuencias del fenómeno estudiado e imponer los valores fiables de probabilidad de error, según tabaco /enfermedad, tabaco/dosis, tabaco/ tiempo y a continuación y acotando cada vez más el análisis repetir la secuencia según: tabaco preferente/ enfermedad, tabaco preferente/ dosis, y tabaco preferente/ tiempo.
2. cálculo de las pendientes (Exp B o OR Cox) para delimitar zonas de aceptación o rechazo de la hipótesis nula (H_0 vs H_1).
3. graficar las pendientes de regresión y analizar la casuística en función de la gráfica (Regresión logística binaria multivariante).
4. finalmente decidir si se acepta o rechaza la hipótesis nula, o si se continúa la estratificación, respecto al tamaño de muestra que se obtenga.

Para el análisis del primer punto se utiliza la razón de desproporcione entre sujetos enfermos y expuestos e individuos enfermos no expuestos al factor de riesgo estudiado, es decir tabaco negro. El protocolo de comparación o análisis secuencial progresivo, debe comparar la exposición o no (Casos/Controles) entre tabaco negro (TN) y no consumidores (NC), tabaco rubio (TR) y no consumidores, y tabaco negro (TN) y tabaco rubio (TR), de forma que se progresa secuencialmente aislando del global de sujetos a los tres estratos definidos anteriormente. La estratificación de la muestra requiere un análisis propio, se obtienen por tanto en este nivel las OR crudas, con el programa estadístico Win episcopo 2.0 y el *pooled* de Mantel-Haenszel.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

7.1. Tamaño y descripción de la muestra

De la aplicación del diseño y los procedimientos de selección se obtuvieron 325 sujetos pertinentes: 163 casos y 162 controles, cuyas características describimos a continuación.

Para una mejor comprensión de los resultados se describe las variables analizadas, obtenidas de las historias clínicas de pacientes así como de las entrevistas personales con el sujeto o pariente, organizando dichas variables en tres bloques: el primero incluye variables que describen características antropológicas del sujeto, el segundo las referidas a hábitos en el consumo de tabaco, y el tercer grupo responde a variables analíticas.

La edad media del total de la población (N= 325), se encuentra en 61,06 años, 59,69 años para los sujetos casos y 62,43 en pacientes controles. La distribución de la edad en el primer ingreso muestra dos poblaciones apareadas homogéneamente con rango +/- 2 años. Del total de 325 sujetos 60 son mujeres (30 casos y 30 controles) y

265 hombres (133 casos y 132 controles). Existe bibliografía que confirma la mayor presencia de EPOC en hombres (Ford, 2013; Bárbara, 2013; Waatevik, 2013). Los pacientes casos consumen tabaco en el 73,2 % de los casos, lo que señala al tabaco como posible factor de riesgo de patologías respiratorias. Del total de la población, un 37,2 % consume tabaco negro frente a un 32,19 % que consume rubio. Los casos que fumaron presentaron una media de 35,69 años de exposición al hábito tabáquico frente a los controles que fumaron una media de 14,92 años, los sujetos casos presentan el factor de riesgo que se estudia un mayor número de años. Los pacientes casos muestran también un mayor consumo de tabaco (en número de cigarrillos) que los controles, los casos fuman de media 29,08 cigarrillos/ día frente a controles que fuman 21,09 cigarrillos/ día. Las marcas más consumidas fueron Ducados, Fortuna, Winston, Marlboro, Camel y otras en ese orden de frecuencias. La mayoría de los casos presentaron patología obstructiva crónica, neumonía, bronquitis, pero no tuberculosis ni cáncer. Se observa relación también entre ECV y tabaco y ESD y tabaco.

7.2. Características de la población.

Las características de la población se dividen en tres grandes bloques según se refieran a cualidades antropométricas del sujeto, características sobre consumo de tabaco o atributos inherentes al estado de salud del paciente.

7.2.1. Características antropométricas/ descriptivas o identificativas

1. EDAD
2. SEXO
3. PESO
4. TALLA
5. PESO 1
6. TALLA 1
7. PESO 2
8. TALLA 2
9. PROFESION

7.2.2. Características sobre consumo de tabaco.

10. CONSUMO DE TABACO
11. TIPO DE TABACO CONSUMIDO
12. TIEMPO QUE FUMÓ
13. NUMERO DE CIGARROS CONSUMIDOS DIARIAMENTE
14. EDAD DE CONSUMO DEL PRIMER CIGARRILLO
15. MARCA CONSUMIDA DE FORMA MAYORITARIA
16. INTENTOS DE ABANDONO DEL HÁBITO
17. TIEMPO MAS LARGO EN AÑOS SIN FUMAR

18. P CO₂ 1
19. P O₂ 1
20. FVC 1 Teórico
21. FEV 1 Teórico
22. FVC 1 Medido
23. FEV 1 Medido
24. Cociente VEF/ FEV
25. P CO₂ 2
26. P O₂ 2
27. FVC 2 Teórico
28. FEV₁ 2 Teórico
29. FVC 2 Medido
30. FEV₁ 2 Medido
31. Tiempo estancia 1
32. Tiempo estancia 2

7.2.3. Características sobre el estado de salud

- 33. PRESENCIA DE EPOC
- 34. PRESENCIA DE NMN PREVIA
- 35. PRESENCIA DE BQT PREVIA
- 36. PRESENCIA DE TBC PREVIA
- 37. PRESENCIA DE CANCER
- 38. TIPO DE CANCER
- 39. PRESENCIA DE ECV
- 40. PRESENCIA DE ESD
- 41. EJERCICIO
- 42. ALCOHOL
- 43. TOXICOS

❖ HEMOGRAMA:

- 44. HEMATIES 1
- 45. HEMOGLOBINA 1
- 46. VCM 1
- 47. HEMATOCRITO 1
- 48. ADE 1
- 49. LEUCOCITOS 1
- 50. UREA 1
- 51. CREATININA 1
- 52. TAS 1
- 53. TAD 1

❖ HEMOGRAMA:

- 54. HEMATIES 2
- 55. HEMOGLOBINA 2
- 56. HEMATOCRITO 2
- 57. VCM 2
- 58. ADE 2
- 59. LEUCOCITOS 2
- 60. UREA 2
- 61. CREATININA 2
- 62. TAS 2
- 63. TAD 2

1. Características de la población.

• EDAD

La edad media de los casos (Tabla 15) se encuentra en 59,69 años mientras que en los controles la media de edad es superior, concretamente de 62,43.

Dif.medias:-2, 74(IC 95%:-4, 44 a -1, 04), t-Student:-3, 17 p<0,002

	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
CASO	59,69	163	7,959	40	71
CONTROL	62,43	162	7,646	41	75
Total	61,06	325	7,913	40	75

Tabla 15
Edad media y rango de la población
Media, rango y desviación estándar

La distribución de la edad al primer ingreso (Figura 5) presenta dos poblaciones homogéneas que muestran las diferencias de la definición de caso: apareamiento por edad con rango de +/- 2 años.

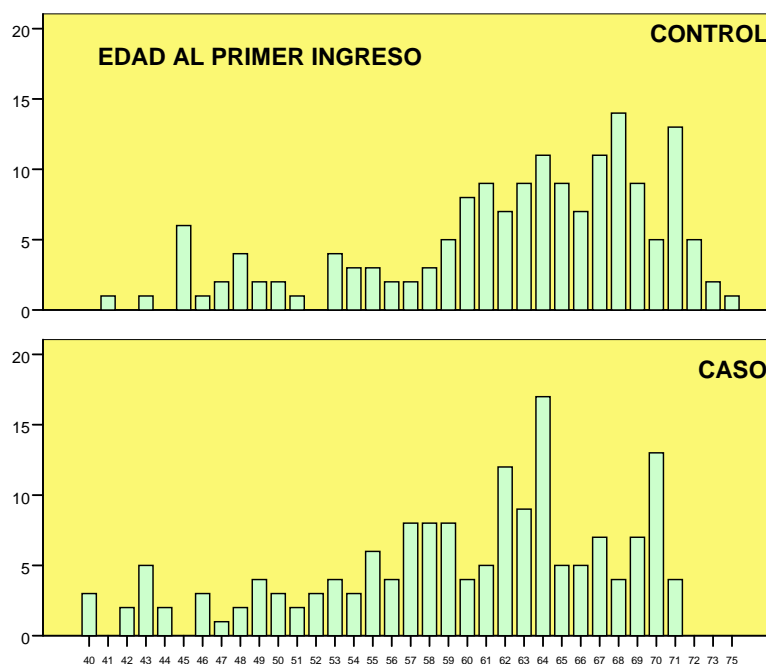


Figura 5
Diagrama de barras de la edad en el primer ingreso (2007-2011)

La edad al primer ingreso se observa más temprana en los casos, característica razonable si se considera que los individuos casos son una población seleccionada con patología pulmonar y exacerbaciones agudas.

2. Características de la población.

- SEXO

La población a estudio se compone de 325 sujetos el 81,5% son varones y el 18,5% son mujeres. La distribución de género según casos y controles (Tabla 16) se reparte equitativamente, de los 60 sujetos mujeres 30 son casos y 30 controles, de los 265 individuos varones 133 son casos y 132 controles.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
SEXO	VARON	133	132	265
	MUJER	30	30	60
Total		163	162	325

Tabla 16
Distribución de género para casos y controles

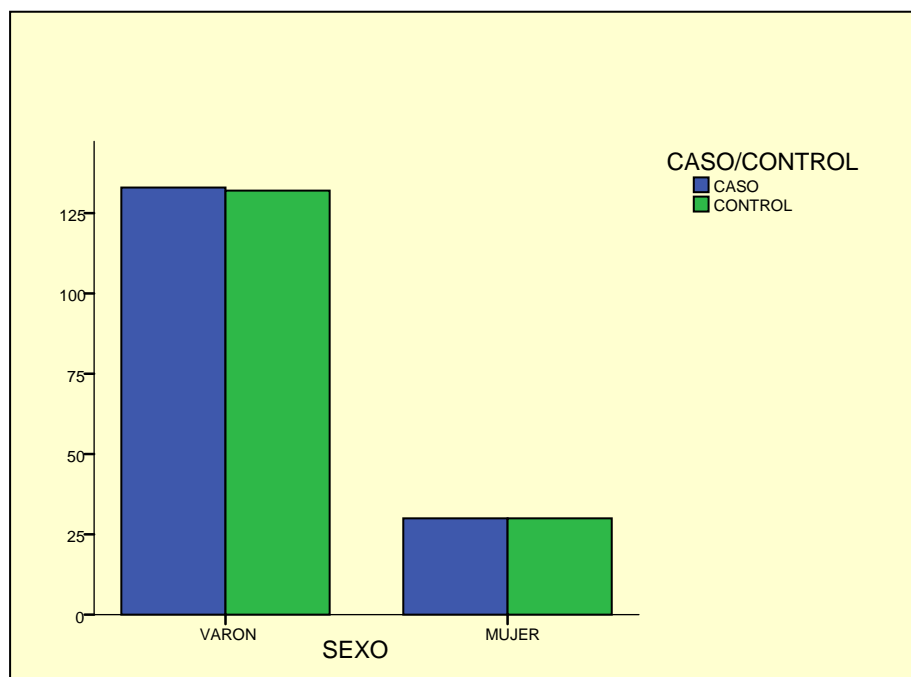


Figura 6
Distribución de género para casos y controles

La distribución del sexo en casos y controles (Figura 6) muestra dos poblaciones homogéneas y apareadas por sexo como se indica en la definición de control.

3. Características de la población. Variables.

- PESO

La muestra de población estudiada (Tabla 17) presenta el peso medio de los pacientes casos en 75,75 y el de los controles en 77,46 kilos.

Dif.medias:-1,709(IC 95%:-5, 59 a 2, 17), t-Student:-0,865 p<0,387

	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	158	75,75	72,00	40	175	19,685	387,490
CONTROL	158	77,46	76,00	50	150	15,121	228,632
Total	316	76,60	74,50	40	175	17,545	307,815

Tabla 17
Media en kilos de peso por sujeto
Media, mediana, rango, desviación típica y varianza

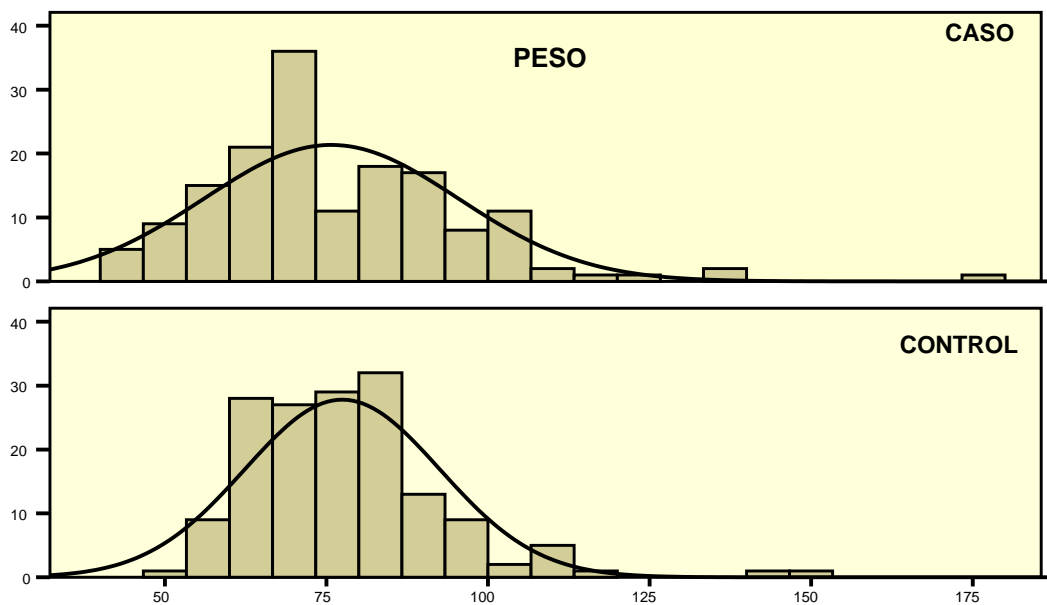


Figura 7
Histograma con curva normal sobre la media en kilos de peso por sujeto
Según casos y controles

En el histograma o curva de asimetría (figura 7) se observa la incidencia de pesos entre 60 y 80 kilos, siendo de forma general el peso de los sujetos casos inferior al de los controles.

4. Características de la población. Variables.

- TALLA

La muestra de población estudiada (Tabla 18) establece la media en centímetros para los sujetos casos en 164,74 y en sujetos controles 166,39.

Diferencia medias.-1,64, (IC 95%; -3,74 a 0,456), t-Student: -1,54 p<0,124

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	158	164,74	165,00	63	190	11,282	127,276
CONTROL	158	166,39	167,50	147	186	7,281	53,016
Total	316	165,56	167,00	63	190	9,515	90,539

Tabla 18
Talla en centímetros según sujetos casos y controles
Media, mediana, rango, desviación estándar y varianza

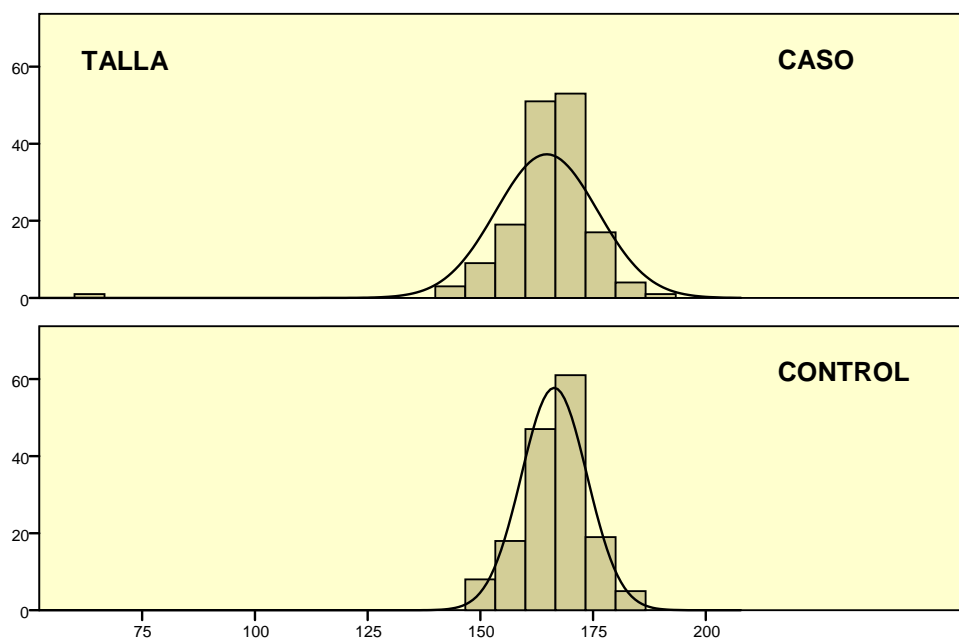


Figura 8
Histograma con curva normal
Talla en centímetros según sujetos casos y controles

En el histograma (Figura 8) se observa que la frecuencia de la estatura oscila entre 150 y 180 centímetros. La estatura es diferente para casos y controles siendo los casos de una medida ligeramente inferior.

5. Características de la población

- PESO 1

La muestra de población estudiada (Tabla 19) presenta una media en el valor de peso 1 en kilos de 73,80 Kg para sujetos casos y 78,73 Kg para sujetos controles.

Dif. Medias: - 4,932(IC 95%: -9, 08 a -0, 78), t-Student: - 2,338 p<0,020

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	149	73,80	71,00	40	138	18,750	351,567
CONTROL	141	78,73	76,00	50	165	17,075	291,541
Total	290	76,20	74,00	40	165	18,093	327,370

Tabla 19
Media de Peso 1 en sujetos casos y controles
Media, mediana, rango, desviación estándar

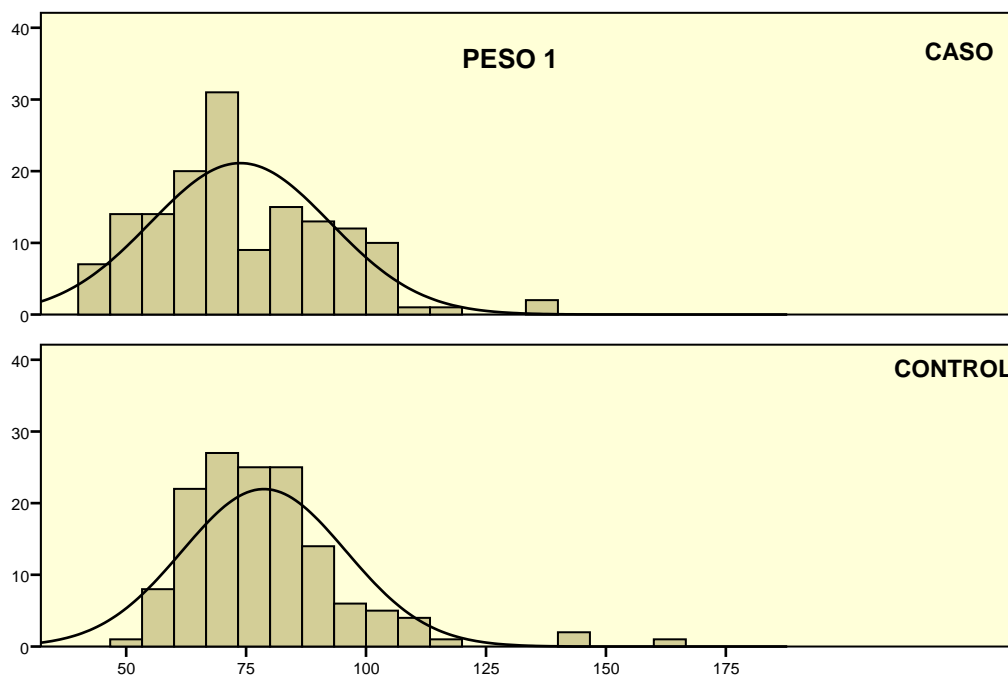


Figura 9
Histograma sobre valores de Peso 1 en sujetos casos y controles

En el histograma (Figura 9) se observa la distribución normal de los valores de peso en el primer ingreso del paciente (2007-2012). Se observan diferencias, los sujetos casos son de menor peso.

6. Características de la población

- TALLA MEDIA 1

La muestra de población estudiada (Tabla 20) presenta una media de talla de 164,90 cm para sujetos casos y 165,73 cm para sujetos controles.

Dif .medias:- 0,828(IC 95%: -2,548 a 0,892), t-Student: - 0,947 p< 0,344

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	144	164,90	165,00	144	183	7,519	56,536
CONTROL	141	165,73	166,00	147	186	7,226	52,213
Total	285	165,31	165,00	144	186	7,374	54,377

Tabla 20
Talla media por paciente 1 en cm
Media, mediana, rango y desviación estándar

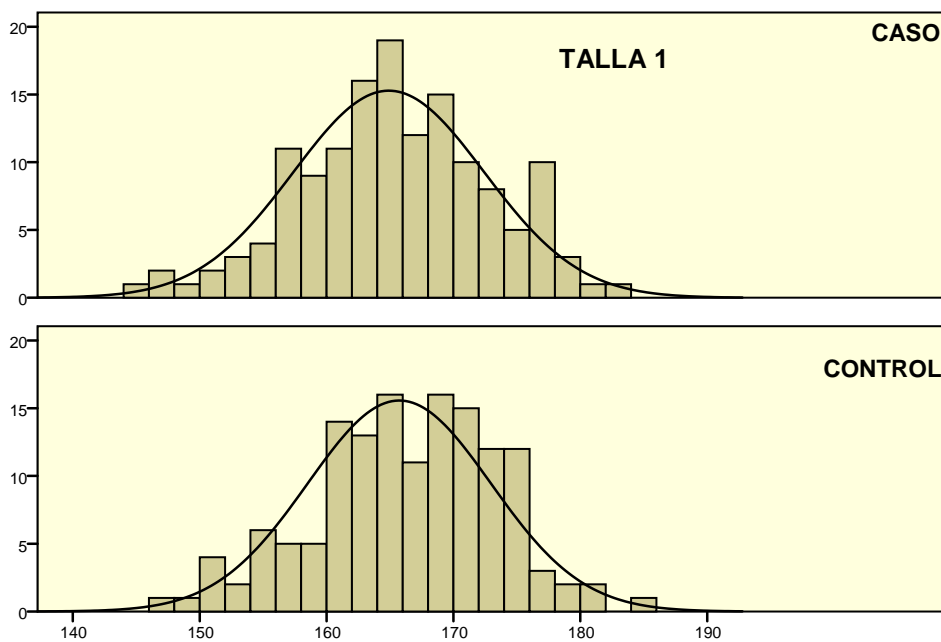


Figura 10
Histograma de talla media 1 por paciente en cm
Según casos y controles

En el histograma (Figura 10) se observa la distribución de los valores de talla 1. No se encuentran diferencias, los individuos casos y controles presentan estaturas similares.

7. Características de la población

- PESO 2

La muestra de población estudiada (Tabla 21) presenta un valor medio de peso en kilos para los sujetos casos de 72,68, para los sujetos controles es de 76,95, sin considerar los campos vacuos.

Dif medias: -4,263 (IC 95%: -10,282 a 1,756), t-Student: -1,39 p<0,164

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	101	72,68	70,00	40	128	18,709	350,019
CONTROL	56	76,95	73,00	53	150	17,498	306,197
Total	157	74,20	72,00	40	150	18,345	336,522

Tabla 21
Valor medio de Peso 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

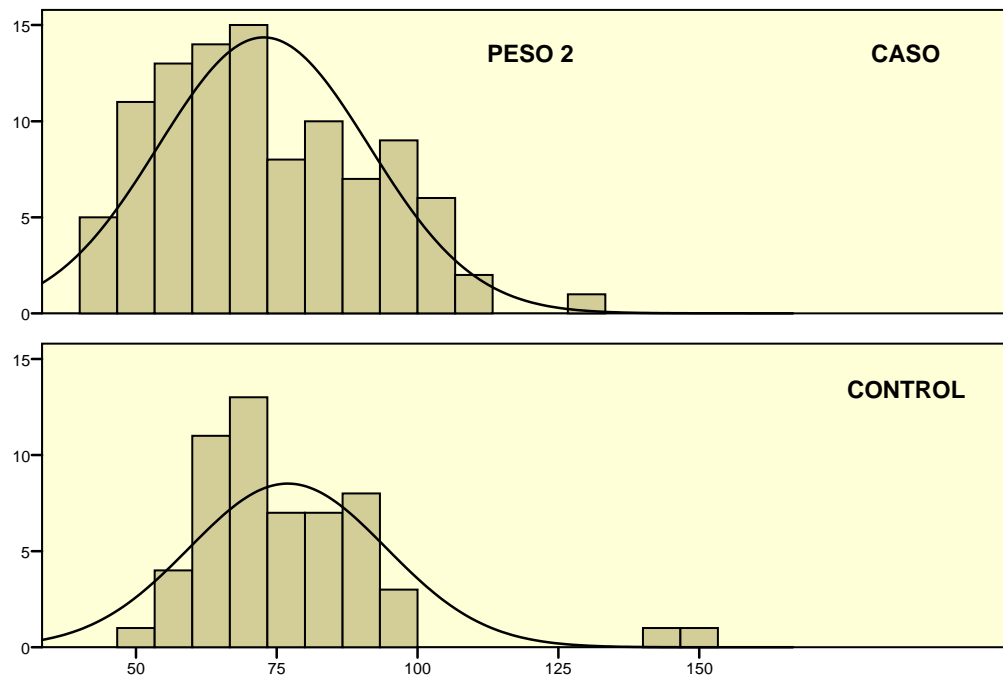


Figura 11
Histograma de valores de Peso 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 11) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Peso 2.

8. Características de la población

- TALLA 2

La muestra de población estudiada (Tabla 22) presenta un valor medio de estatura en cm para los casos de 164,25 cm y para los controles de 166 cm.

Dif medias: -1,750 (IC 95%: -4,309 a 0,809), t-Student: -1,351 p<0,179

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	100	164,25	164,00	144	181	7,989	63,826
CONTROL	56	166,00	166,50	148	180	7,329	53,709
Total	156	164,88	165,00	144	181	7,780	60,533

Tabla 22
Valor medio de Talla 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

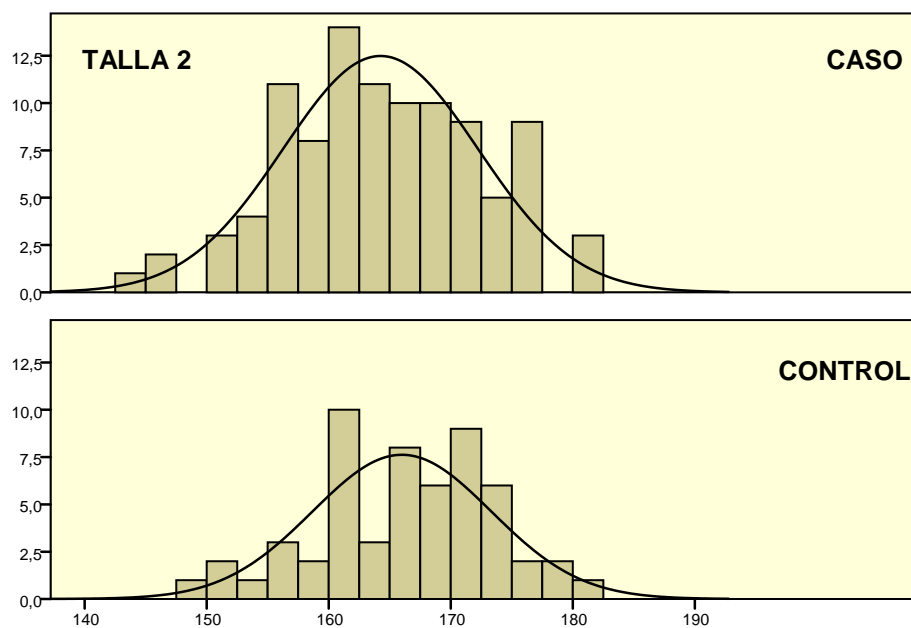


Figura 12
Histograma de Estaturas 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 12) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Talla 2.

9. Características de la población. Variables.

- PROFESION

En la muestra de población estudiada (Tabla 23) se muestran las profesiones.

PROFESION	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
AMA DE CASA	33	10,15	10,15
CONSTRUCCION	31	9,54	9,54
CONDUCTOR	30	9,23	9,23
EMPRESA	24	7,38	7,38
PENSIONISTA	14	4,31	4,31
PARO	13	4,00	4,00
MECANICO	10	3,08	3,08
MUCHAS	9	2,77	2,77
COCINERA	7	2,15	2,15
FUNCIONARIO	7	2,15	2,15
REPRESENTANTE	7	2,15	2,15
AGRICULTOR	6	1,85	1,85
COMERCIAL	6	1,85	1,85
SOLDADOR	6	1,85	1,85
CARPINTERO	5	1,54	1,54
COSTURA	5	1,54	1,54
EBANISTA	5	1,54	1,54
EMPRESARIO	5	1,54	1,54
CAMARERO	4	1,23	1,23
MATRICERO	4	1,23	1,23
PINTOR	4	1,23	1,23
OTRAS	40	12,31	12,31
Total	325	100	100

Tabla 23
Distribución de profesiones según porcentajes validos

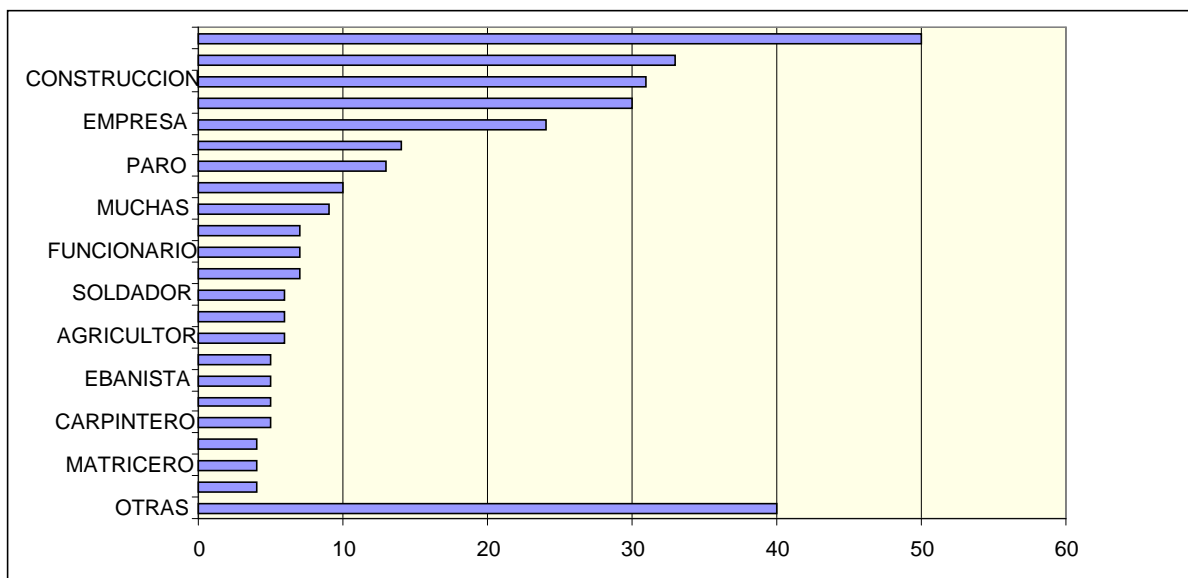


Figura 13. Distribución de profesiones según porcentajes validos

10. Características de la población.

- CONSUMO DE TABACO

El 73,2% de la muestra de población estudiada (Tabla 24) consumió tabaco mientras que un 26,8% de la cohorte a estudio nunca consumió tabaco.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
CONSUMIÓ TABACO	NUNCA CONSUMIO	5	82	87
	CONSUMIÓ TABACO	158	80	238
Total		163	162	325

Tabla 24
Distribución de consumo de tabaco en casos y controles

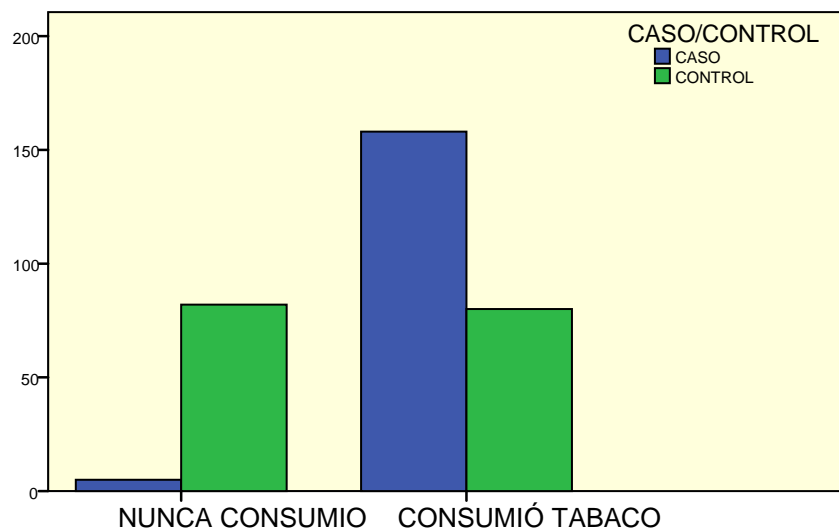


Figura 14
Distribución de consumo de tabaco para casos y controles

La distribución del consumo de tabaco para casos y controles (Figura 14) muestra consumo de tabaco en 158 de los pacientes casos y 80 de los pacientes controles. La muestra de población que nunca consumió queda establecida en 5 casos y 82 controles. Los casos presentan una elevada presencia del factor de riesgo estudiado independientemente y sin estimar el tipo de tabaco que fumaron.

11. Características de la población. Variables.

- TIPO DE TABACO CONSUMIDO

El 37,2% de la muestra de población estudiada (Tabla 25) consumió tabaco negro mientras que un 32,9% de los mismos presentó consumo de tabaco rubio. El 29,8% nunca consumió tabaco.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
TIPO DE TABACO	NEGRO	93	28	121
	RUBIO	63	44	107
	NO CONSUMO	7	90	97
Total		163	162	325

Tabla 25
Distribución del tipo de tabaco consumido en casos y controles

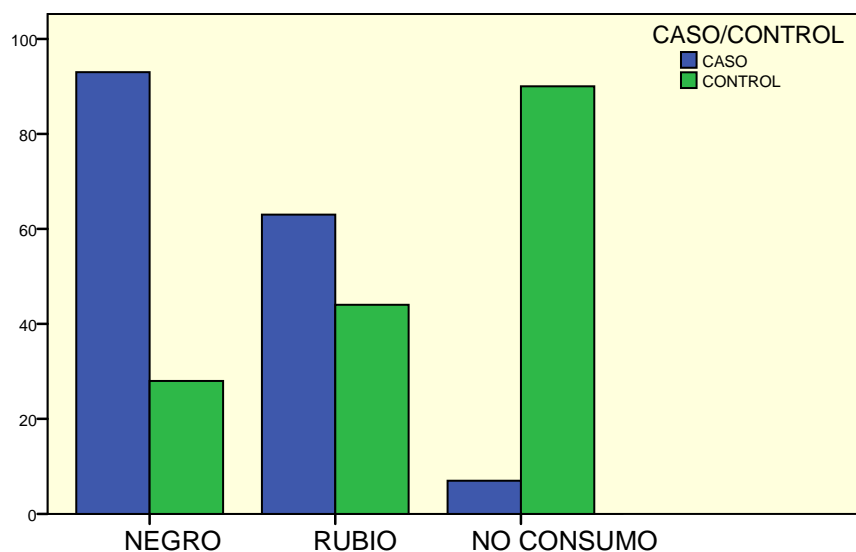


Figura 15
Diagrama de barras sobre la distribución del tipo de tabaco en casos y controles

La distribución del tipo de tabaco consumido en casos y controles (Figura 15) revela en el caso del tabaco negro 93 consumidores casos y 28 consumidores controles. Para el tabaco rubio se observa 63 consumidores casos y 44 controles. Los casos presentan una elevada presencia del factor de riesgo estudiado independientemente y sin estimar la marca de tabaco que fumaron.

12. Características de la población. Variables.

▪ TIEMPO QUE FUMO

La muestra de población estudiada (Tabla 26) presenta una media en años de adicción según casos y controles de 35,69 años para los casos y 14,92 años para los controles. El mínimo de años fumados es 0 y el máximo 61 años.

Diferencia de medias: 20,773 (IC95%: 17,49 -24,04). t-Student: 12,482; p<0.000

CASO/CONTROL	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Mediana
CASO	35,69	163	11,838	0	61	37,00
CONTROL	14,92	162	17,620	0	60	,00
Total	25,34	325	18,236	0	61	30,00

Tabla 26
Tiempo de adicción previa al tabaco según caso y control
Media, mediana, rango y desviación estándar.

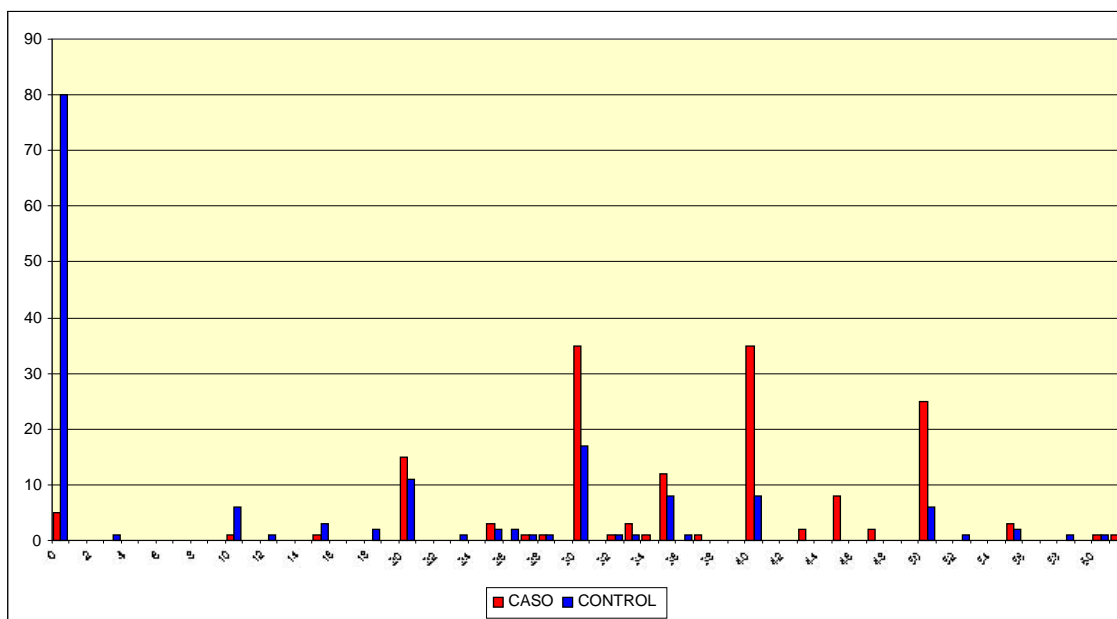


Figura 16
Distribución de los años de adicción al tabaco.
Según caso y control.

La distribución de los años de adicción al tabaco (Figura 16) según casos demuestra un sesgo de memoria en los años de exposición previa que tiende a ubicarse en las decenas, no obstante se observa el mismo fenómeno en los controles no afectando por tanto a los resultados.

13. Características de la población. Variables.

- NUMERO DE CIGARROS FUMADOS

La muestra de población estudiada (Tabla 27) presenta una media de número de cigarrillos fumados de 26,39 cigarrillos al día. Los pacientes casos fumaron una mayor cantidad de cigarrillos diarios.

Diferencia de medias: 7,988 (IC95%: 4,49 -11,47). t-Student: 4,50; $p < 0.000$

CASO/CONTROL	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Mediana
CASO	29,08	158	14,026	4	80	20,00
CONTROL	21,09	80	10,342	1	50	20,00
Total	26,39	238	13,427	5	130	40,00

Tabla 27
Numero de cigarrillos consumidos diariamente
Media, mediana, rango y desviación estándar

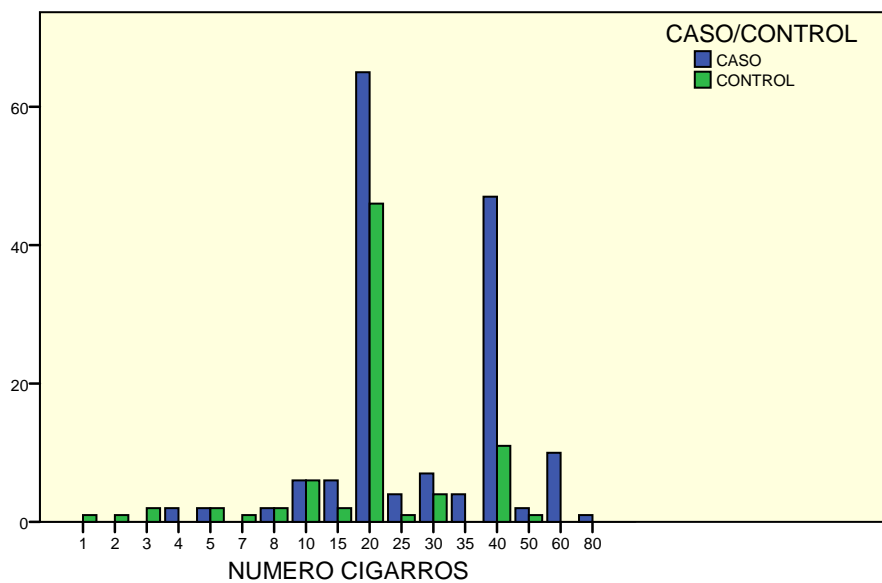


Figura 17
Numero de cigarrillos diarios consumidos

El número de cigarrillos fumados se distribuye en la muestra de población estudiada (Figura 17) alrededor de los 20 y 40 cigarrillos diarios. Mayor consumo en casos.

14. Características de la población. Variables.

- EDAD DE CONSUMO DEL PRIMER CIGARRO

La muestra de población estudiada (Tabla 28), se inicia en el hábito tabáquico a una media de edad de 12,01 años, siendo N=325. La media de edad de inicio considerando sujetos fumadores (N=238) es de 16,40.

Diferencia de medias: - 0,805 (IC95%: -1,774 a 0,165). t-Student: -1,635 p<0,103

CASO/CONTROL	Media	N	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Mediana
CASO	16,13	158	3,647	8	30	15,00
CONTROL	16,94	80	3,465	7	27	17,50
Total	26,39	238	13,427	15	57	32,50

Tabla 28
Media de edad de inicio del hábito tabáquico
Media, mediana, rango y desviación estándar

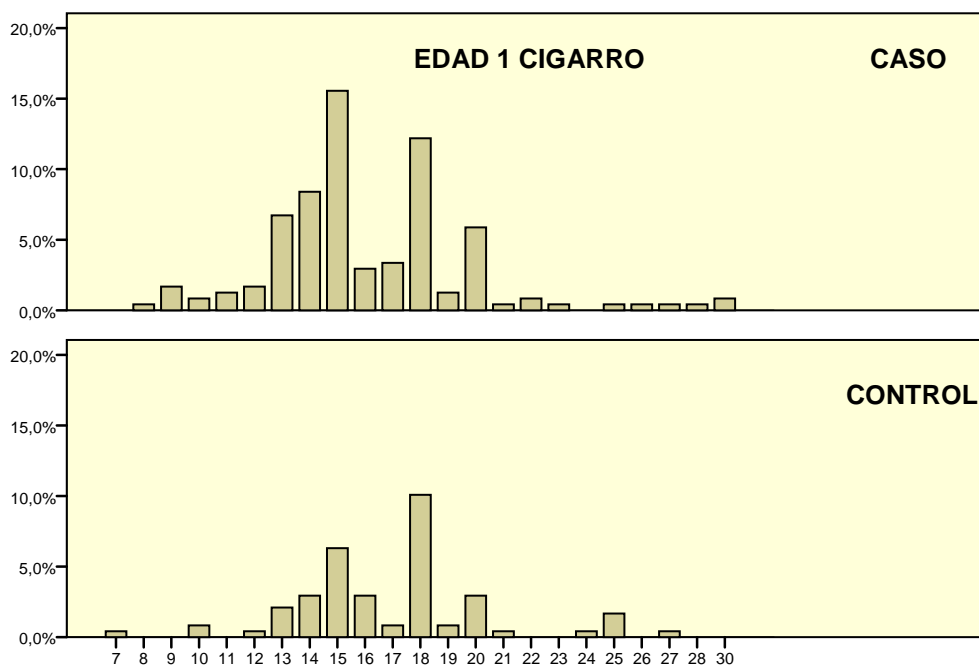


Figura 18
Distribución de edad de inicio en el hábito tabáquico

La edad de inicio en el hábito tabáquico, en la muestra de población estudiada (Figura 18) se presenta en edades adolescentes, el mayor porcentaje de fumadores se inicia en el hábito con 15 y 18 años.

15. Características de la población. Variables.

- MARCA CONSUMIDA LA MAYORIA DE SU VIDA

La muestra de población estudiada (Tabla 29), consume mayoritariamente las siguientes marcas: Ducados, Fortuna, Winston, Marlboro, Camel y un conjunto de otras marcas.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
DUCADOS	106	44,54	44,54	44,54
FORTUNA	47	19,75	19,75	64,29
WINSTON	12	5,04	5,04	69,33
MARLBORO	11	4,62	4,62	73,95
BOTE	8	3,36	3,36	77,31
DE TODAS	8	3,36	3,36	80,67
CAMEL	7	2,94	2,94	83,61
PUROS	7	2,94	2,94	86,55
CELTAS	6	2,52	2,52	89,08
CHESTER	4	1,68	1,68	90,76
PALL MALL	4	1,68	1,68	92,44
IDEAL	2	0,84	0,84	93,28
NOBEL	2	0,84	0,84	94,12
OTRAS	14	5,88	5,88	99,99
Total	238	100	100	100,00

Tabla 29
Distribución de las marcas consumidas

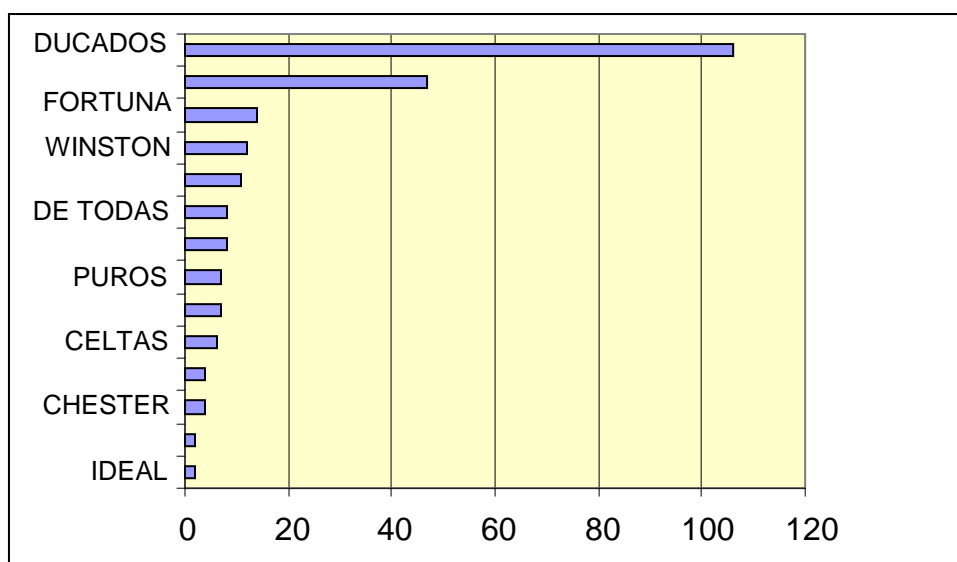


Figura 19
Distribución de marcas consumidas

16. Características de la población. Variables.

- INTENTOS DE ABANDONO DEL HABITO TABAQUICO

La muestra total de población estudiada (Tabla 30) refleja un 39,1% de pacientes que nunca intentaron dejar el hábito tabáquico. El 45,8% realizó en algún momento de su vida un intento de abandono del tabaco. Los sujetos casos realizaron una media de 1,58 intentos de abandono del hábito, los sujetos controles 1,29 intentos.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
INTENTOS ABANDONO	0	31	96	127
	1	93	56	149
	2	11	3	14
	3	21	6	27
	4	5	0	5
	5	2	1	3
Total		163	162	325

Tabla 30
Intentos de abandono del habito tabáquico
Según casos y controles

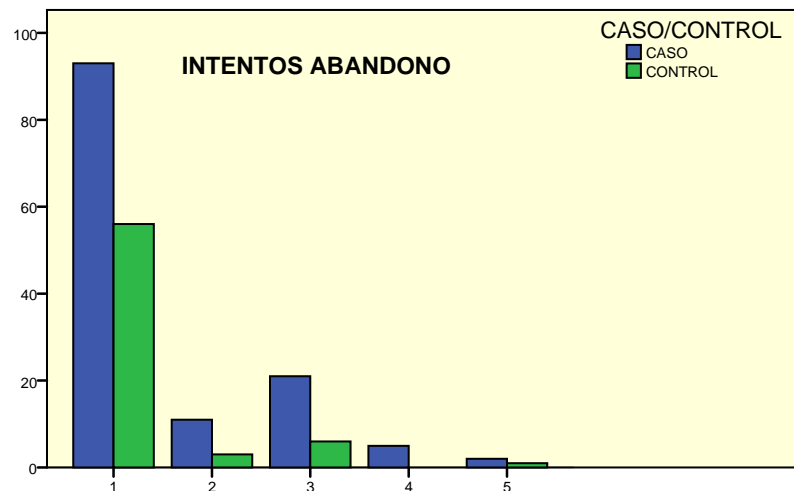


Figura 20
Distribución de los intentos de abandono del habito tabáquico
Según casos y controles

La población estudiada (Figura 20) realizó mayoritariamente un intento de abandono y un 39,1% de los pacientes no intenta en ninguna ocasión dejar el hábito.

17. Características de la población. Variables.

▪ TIEMPO SIN FUMAR

La muestra de población estudiada (Tabla 31) refleja un 9,8% de pacientes que consiguen dejar el habito tabáquico al menos 3 años.

Dif medias: -3, 22 IC (95%:-5, 31 a -1, 14) t-Student: -3,053 p>0,003

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	101	6,62	5,00	1	27	5,594	31,297
CONTROL	61	9,85	8,00	1	35	7,827	61,261
Total	162	7,84	5,00	1	35	6,688	44,732

Tabla 31
Tiempo sin fumar en años: Media y desviación típica

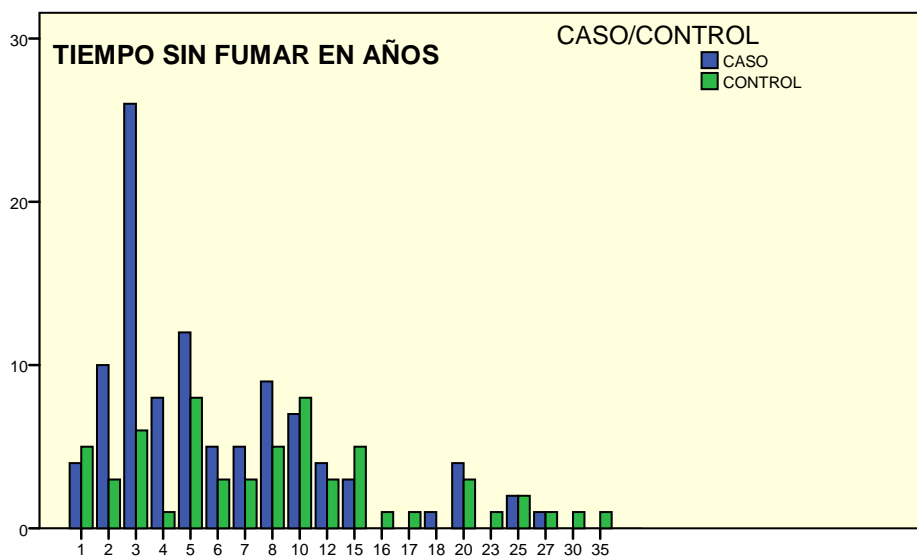


Figura 21
Diagrama de barras sobre tiempo sin fumar en años
Según casos y controles

Los sujetos casos (Figura 21) permanecen sin fumar una media de 3 años por debajo de los controles. Los casos presentan mayor tiempo de exposición al tabaco.

18. Características de la población

- P CO₂ 1

La muestra de población estudiada (Tabla 32) presenta una media en el valor de presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial de 49,480 mmHg para casos y 43,359 mmHg para controles.

Presión parcial normal de dióxido de carbono (PaCO₂): 38 - 42 mmHg

Dif. Medias: 6,120 (IC 95%: 2,155 a 10,084), t- Student: 3,045 p <0,003

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	49,480	47,900	24,6	89,6	10,8732	118,226
CONTROL	32	43,359	42,500	32,0	60,0	7,3943	54,676
Total	194	48,470	47,000	24,6	89,6	10,6110	112,592

Tabla 32
Media de la Presión parcial CO₂ en tiempo 1
Media, mediana, rango y desviación estándar

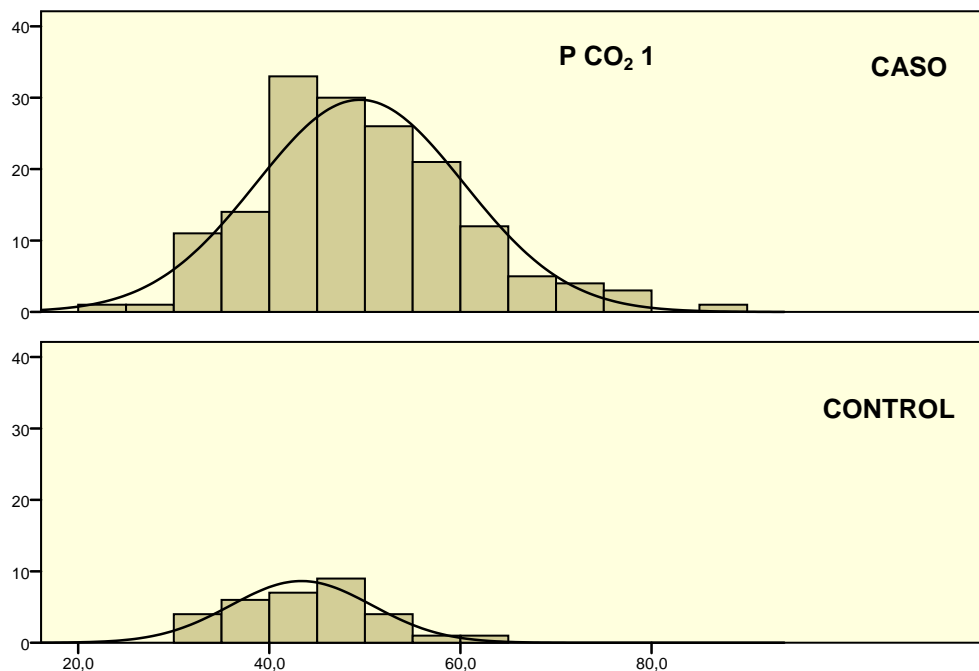


Figura 22
Histograma de presión parcial CO₂ tiempo 1 en casos y controles

En el histograma (Figura 22) se aprecia una mayor presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial en los pacientes casos en general.

19. Características de la población

▪ P O₂ 1

La muestra de población estudiada (Tabla 33) presenta una media en el valor de presión parcial de oxígeno en sangre arterial de 61,00 mmHg para casos y 55,49 mmHg para controles.

La normalidad de los valores en de sangre arterial son de 75-100 mmHg.

Dif. Medias: 6,120 (IC 95%: 2,155 a 10,084), t-Student: 3,045 p<0,003

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	61,003	58,600	19,4	170,0	18,2911	334,564
CONTROL	32	55,491	51,500	20,0	129,0	27,4081	751,206
Total	194	60,094	57,850	19,4	170,0	20,0987	403,959

Tabla 33
Media de presión parcial O₂ tiempo 1
Media, mediana, rango y desviación estándar

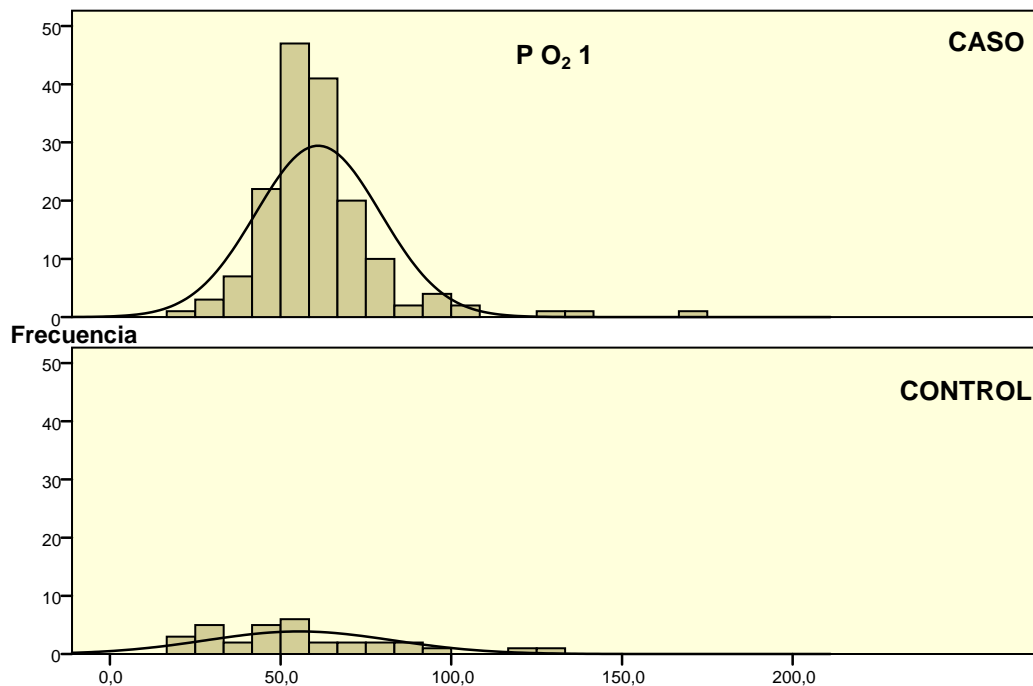


Figura 23
Histograma de valores de presión parcial o2 tiempo 1

En el histograma (Figura 23) se observa la escasez de muestras registradas en los sujetos controles, debido a que no son pacientes con patología respiratoria.

20. Características de la población

- FVC 1 TEORICA

La muestra de población estudiada (Tabla 34) presenta una media en el valor de capacidad vital forzada de 3,439 l para casos y 3,980 l para controles.

La normalidad de los valores es entre 2 y 4 litros según peso y talla del sujeto.

Dif. Medias: - 0,541(IC 95%: -1,796 a 0,713), t-Student: - 0,853 p<0,395

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	133	3,439	3,510	1,7	4,6	,6321	,400
CONTROL	1	3,980	3,980	4,0	4,0	.	.
Total	134	3,443	3,520	1,7	4,6	,6315	,399

Tabla 34
Media del valor de FVC 1 teórico para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

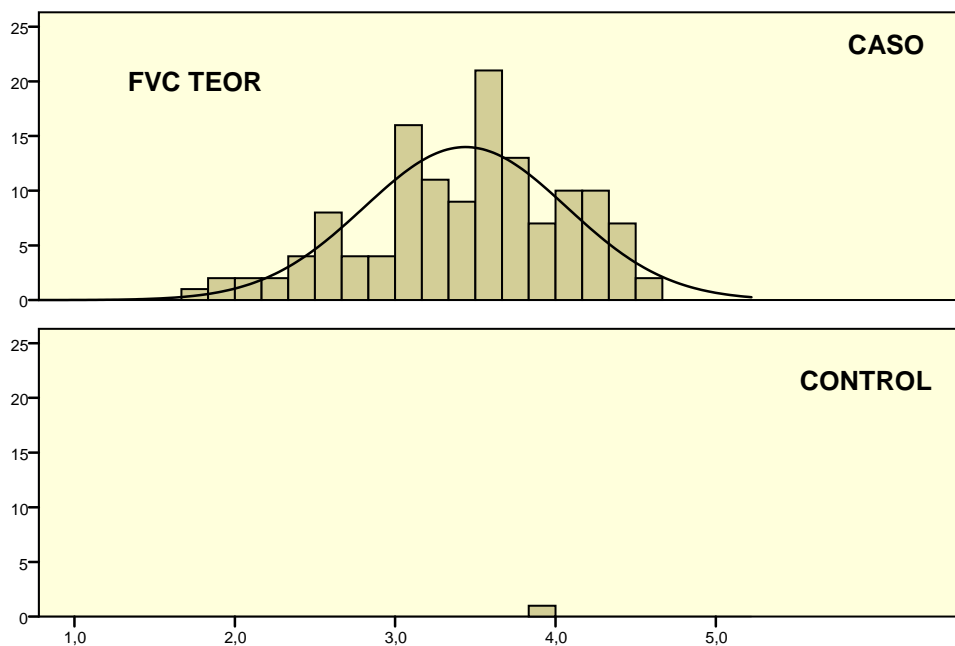


Figura 24. Histograma de medias del valor de FVC 1 teórico para casos

En el histograma (Figura 24) se observa la escasez de muestras registradas en los sujetos controles, dado que no son pacientes con patología respiratoria.

21. Características de la población

- FEV 1 TEORICO

La muestra de población estudiada (Tabla 35) presenta una media en el valor de Volumen espiratorio forzado 1 teórico de 2,77 litros para casos y 3,05 litros para controles.

Dif. Medias: -0,270(IC 95%:-1, 23 a 0, 69), t-Student: - 0,556 p<0,579

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	133	2,779	2,800	1,4	3,7	,4850	,235
CONTROL	1	3,050	3,050	3,1	3,1	.	.
Total	134	2,781	2,805	1,4	3,7	,4837	,234

Tabla 35
Valor medio de FEV 1 TEORICO para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

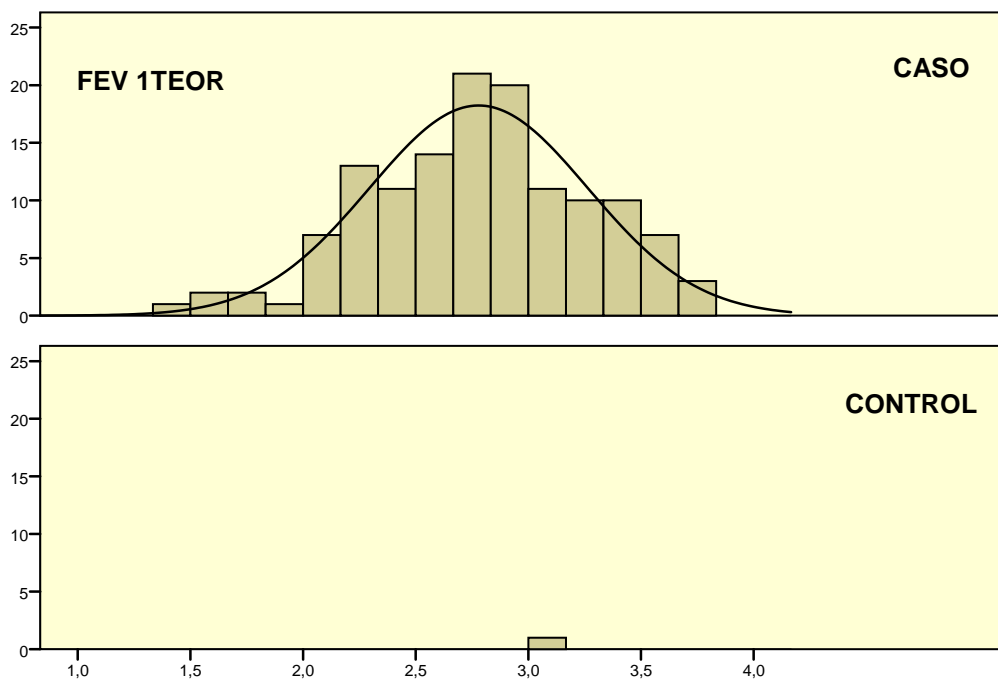


Figura 25
Histograma de los valores de FEV 1 TEORICO

En el histograma (Figura 25) se observa la distribución y frecuencia en casos del FEV 1. En los controles la presencia de una única muestra hace irrelevante la comparación, pero evidencia una adecuada selección de controles.

22. Características de la población

- FVC 1 MEDIDO

La muestra de población estudiada (Tabla 36) presenta una media en el valor de capacidad vital forzada en el primer segundo medida de 2,17 litros para casos y 3,001 litros para controles.

Dif. Medias: - 0, 828 (IC 95%: -1, 40 a -0,251), t-Student: - 2,840 p<0,005

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	133	2,1736	2,2200	,95	4,18	,69023	,476
CONTROL	6	3,0017	2,8000	2,21	4,21	,89157	,795
Total	139	2,2094	2,2300	,95	4,21	,71626	,513

Tabla 36
Valor medio de FVC 1 MEDIDO para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

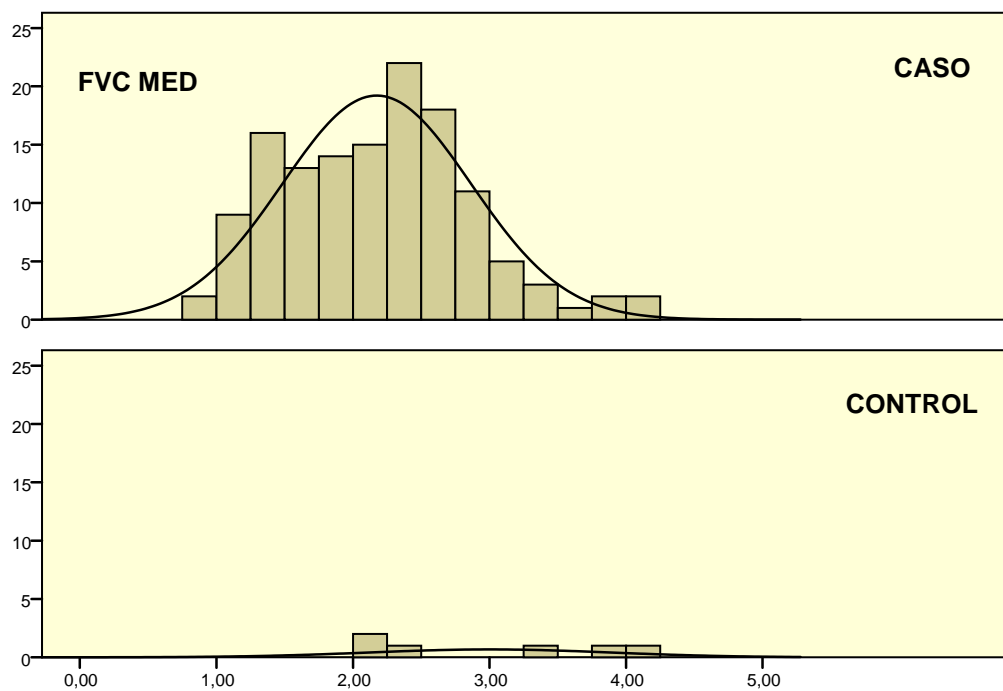


Figura 26
Histograma de valores de FVC 1 MEDIDO

En el histograma (Figura 26) se observa la distribución y frecuencia en casos y controles del valor de capacidad vital forzada medida 1.

23. Características de la población

- FEV 1 MEDIDO (VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO 1)

La muestra de población estudiada (Tabla 37) presenta una media en el valor de volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido de 1,247 litros para sujetos casos y 2,328 litros para sujetos controles.

Dif .medias:- 1,080 (IC 95%: -1,530 a -0,630), t-Student: - 4,747 p <0,000

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	136	1,2479	1,1200	,26	3,16	,53533	,287
CONTROL	6	2,3283	2,3100	1,51	3,18	,77342	,598
Total	142	1,2936	1,1500	,26	3,18	,58580	,343

Tabla 37
Valor medio de FEV 1 MEDIDO para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

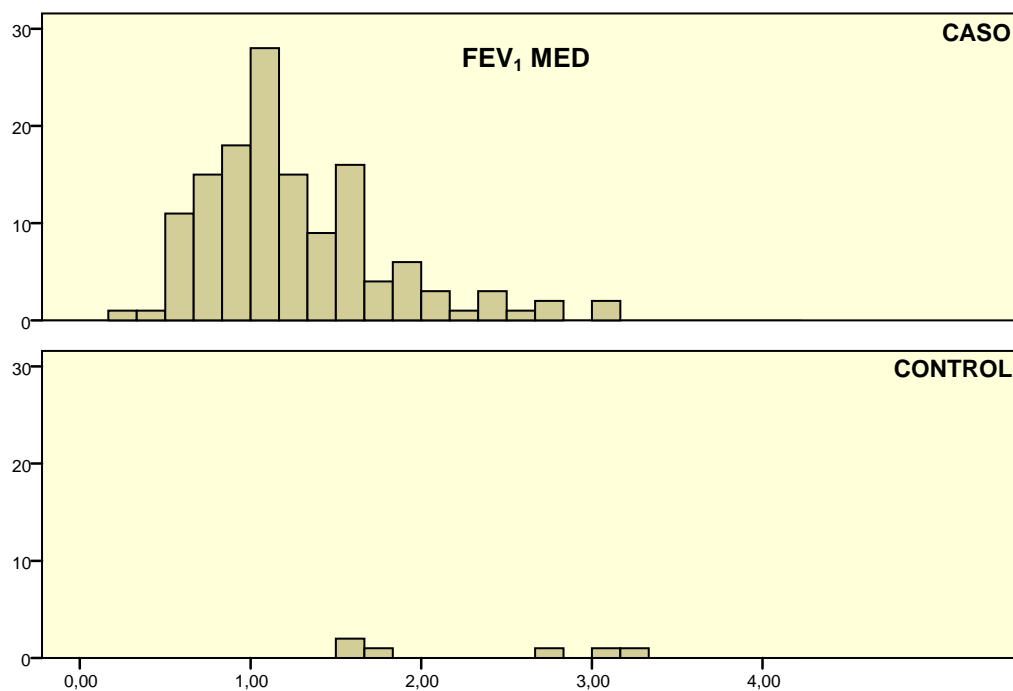


Figura 27
Histograma de valores de FEV 1 MEDIDO para casos y controles

En el histograma (Figura 27) se observa la distribución y frecuencia en casos y controles del FEV 1 MEDIDO.

24. Características de la población

- COCIENTE VEF 1/ FVC

El cociente de los valores representados (Tabla 38) debe ser igual o superior a 80, no siendo así, indica un patrón respiratorio obstructivo o restrictivo.

CASO/CONTROL FEV 1	N	Media
CASO	136	1,2479
CONTROL	6	2,3283
Total	142	1,2936
CASO/CONTROL FVC 1	N	Media
CASO	133	2,1736
CONTROL	6	3,0017
Total	139	2,2094

Tabla 38
Cociente de FEV 1/ FCV para casos y controles

Con el cociente de estos dos volúmenes para los casos se obtiene una proporción de 57,14%, lo que indica un patrón restrictivo u obstructivo en estos sujetos.

Con el mismo cociente en el caso de los controles se obtiene un proporción de 77,3% lo cual, considerando la edad de los controles, se puede entender como un patrón respiratorio normal.

25. Características de la población

- P CO₂ 2

La muestra de población estudiada (Tabla 39) presenta un valor medio de P CO₂ en el segundo ingreso para los casos de 52,14 mmHg y para los controles de 43,47 mmHg.

Diferencia de medias: 8,67 (IC 95%: 0,36 a 16,9), t-Student: 2,06 p<0,041

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	104	52,14	49,65	30	97	15,499	240,215
CONTROL	14	43,47	44,95	31	55	5,720	32,713
Total	118	51,11	47,60	30	97	14,934	223,033

Tabla 39
Valor medio de P CO₂ 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

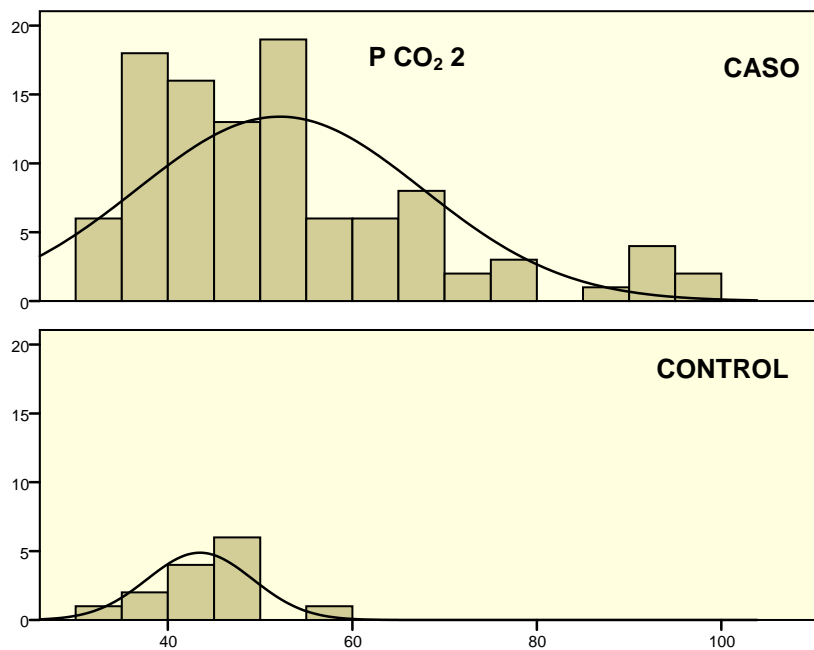


Figura 28
Histograma de P CO₂ 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 28) se observa la distribución y frecuencia en los valores de P CO₂ 2.

26. Características de la población

- $P O_2$

La muestra de población estudiada (Tabla 40) presenta un valor medio de $P O_2$ en el segundo ingreso para los casos de 65,51 mmHg y para los controles de 67,25 mmHg.

Diferencia de medias: -1,74 (IC 95%: -15,6 a 12,19), t-Student; -0,248 $p < 0,805$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	104	65,51	58,20	33	163	24,694	609,795
CONTROL	14	67,25	57,50	40	119	24,905	620,270
Total	118	65,71	58,00	33	163	24,618	606,067

Tabla 40
Valor medio de $P O_2$ para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

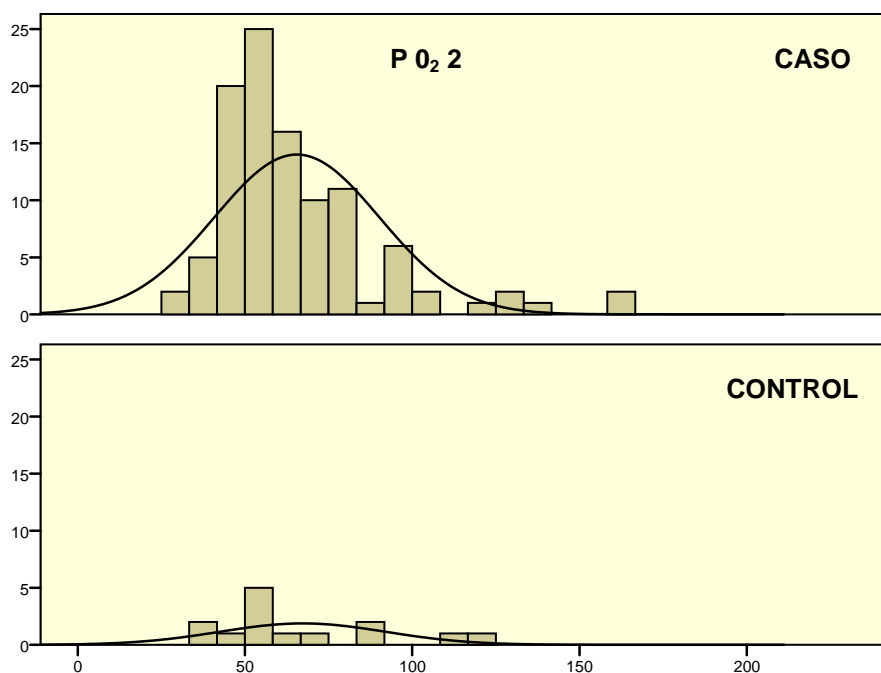


Figura 29
Histograma de valores de $P O_2$ para casos y controles

En el histograma (Figura 29) se observa la distribución y frecuencia en los valores de $P O_2$.

27. Características de la población

- FVC 2 TEORICO

La muestra de población estudiada (Tabla 41) presenta un valor medio de capacidad vital forzada teórica de 3,27 litros para casos y 3,46 litros para controles.

Dif. Medias: -0,1869 (IC 95%: -0,766 a 0,392), t-Student: -0,641 p<0,523

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	82	3,275	3,305	1,5	4,6	,6749
CONTROL	6	3,462	3,925	2,2	4,2	,8911
Total	88	3,288	3,315	1,5	4,6	,6870

Tabla 41
Valor medio de FVC 2 TEORICA para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

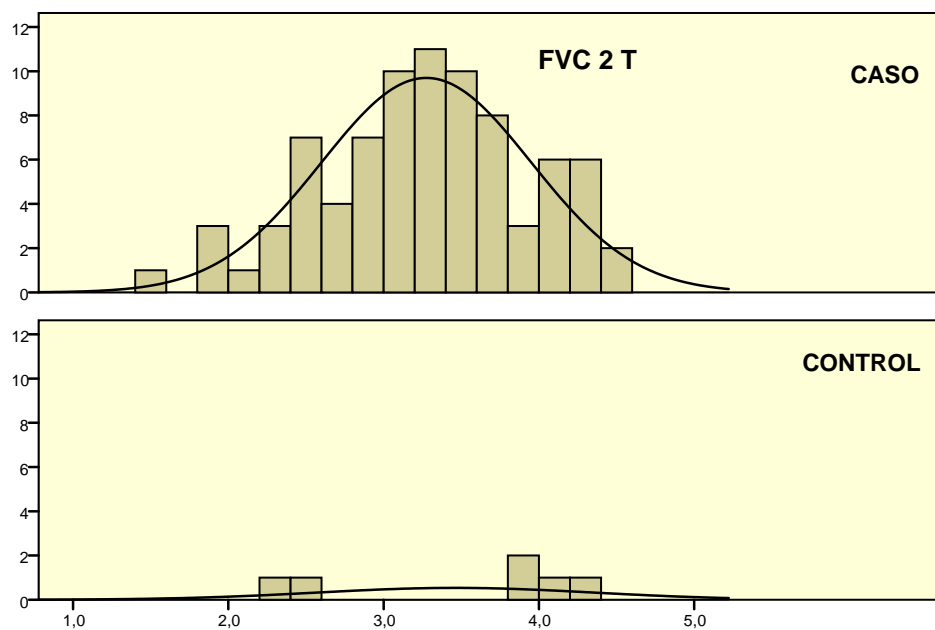


Figura 30
Histograma de valores de FVC 2 TEORICA para casos y controles

En el histograma (Figura 30) se observa la distribución y frecuencia en los valores de $P O_2$.

28. Características de la población

- FEV 1 2 TEORICO

La muestra de población estudiada (Tabla 42) presenta un valor medio de volumen espiratorio forzado teórico de 2,59 litros para casos y 2,66 litros para controles.

Diferencia medias: -0,0670 (IC 95%: -0,542 a 0,408), t-Student: -0,280 p<0,780

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	82	2,593	2,600	1,2	3,8	,5408
CONTROL	6	2,660	2,955	1,6	3,7	,8751
Total	88	2,598	2,600	1,2	3,8	,5627

Tabla 42
Valor medio de FEV 1 2 Teórico para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

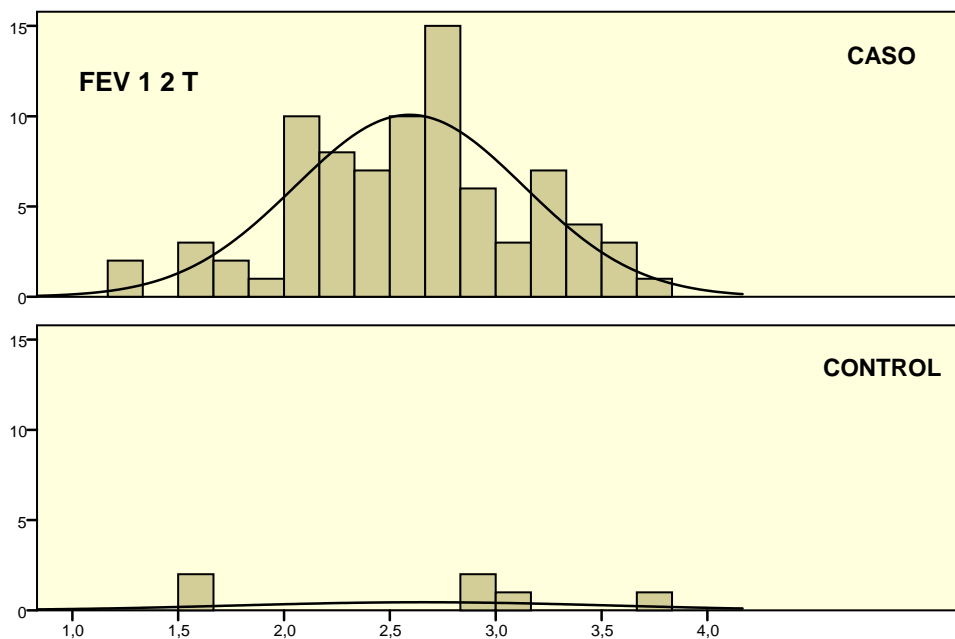


Figura 31
Histograma de valores de FEV 1 2 TEORICO para casos y controles

En el histograma (Figura 31) se observa la distribución y frecuencia en los valores de FEV 1 2 Teórico.

29. Características de la población

- FVC 2 MEDIDO

La muestra de población estudiada (Tabla 43) presenta un valor medio de FVC en el segundo ingreso de 1,80 litros para casos y 1,80 litros para controles.

No puede calcularse T porque al menos un grupo de los dos esta vacío

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	82	1,8041	1,6800	,70	3,70	,66785
Total	82	1,8041	1,6800	,70	3,70	,66785

Tabla 43
Valor medio de FVC 2 MEDIDO para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

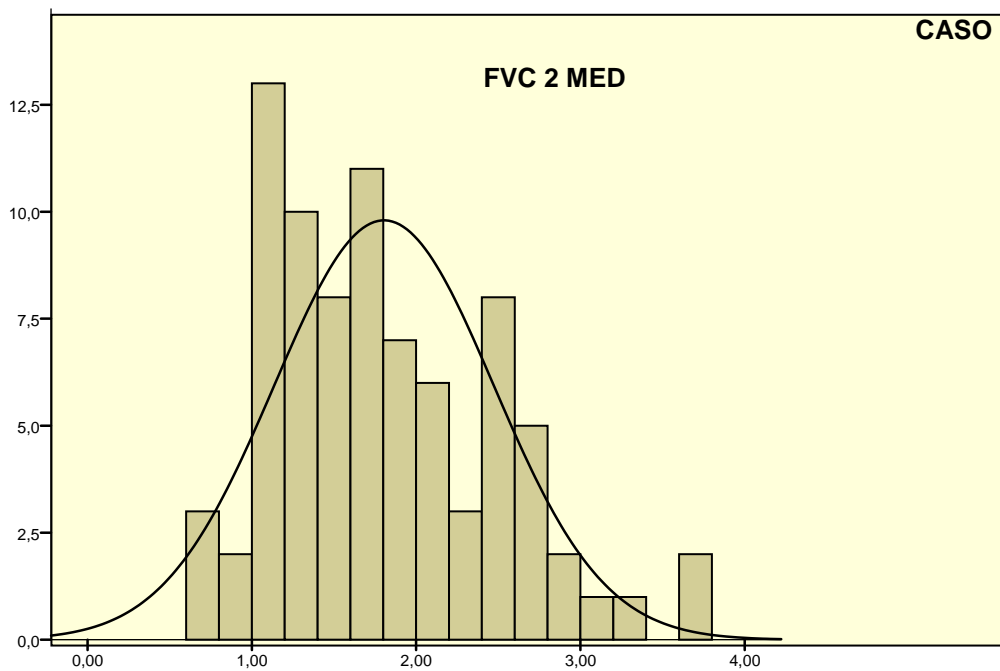


Figura 32
Histograma de valores de FVC 2 MEDIDO para casos y controles

En el histograma (Figura 32) se observa la distribución y frecuencia en los valores de FVC 2 MEDIDO y la ausencia de valores para sujetos controles.

30. Características de la población

- FEV 1 2 MEDIDO

La muestra de población estudiada (Tabla 44) presenta un valor medio de FEV 1 para el segundo ingreso de 1,03 litros para casos y 1,03 litros para controles.

No puede calcularse T porque al menos uno de los dos grupos esta vacío

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	83	1,0330	,9000	,37	3,14	,51820
Total	83	1,0330	,9000	,37	3,14	,51820

Tabla 44
Valor medio de FEV 1 2 MEDIDO para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

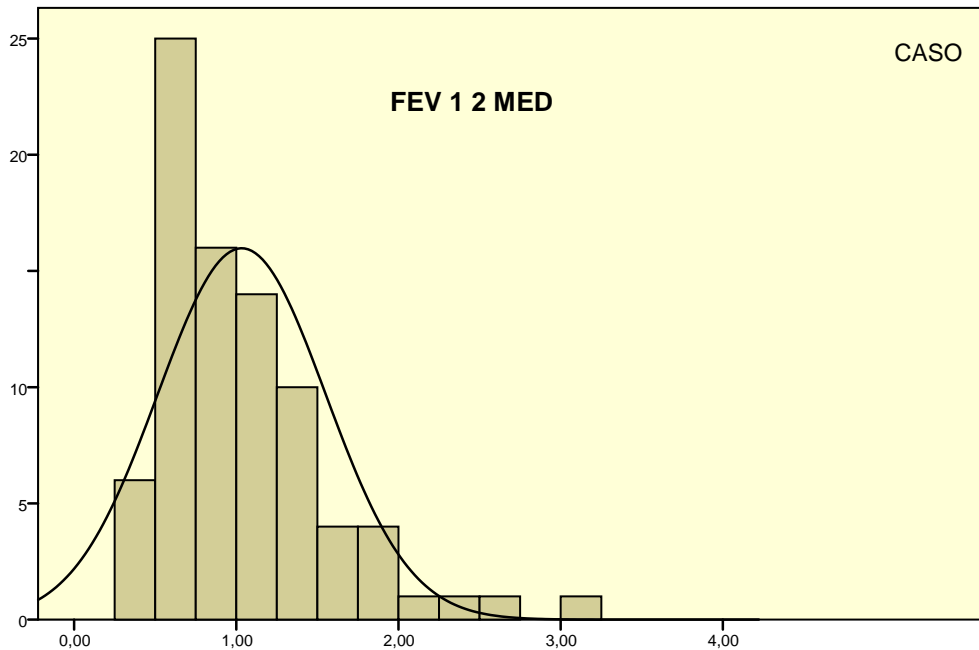


Figura 33
Histograma de FEV 1 2 MEDIDO para casos y controles

En el histograma (Figura 33) se observa la distribución y frecuencia en los valores de FEV 1 2 MEDIDO y la ausencia de valores para sujetos controles.

31. Características de la población

- TIEMPO DE ESTANCIA 1

La muestra de población estudiada (Tabla 45) permanece un tiempo medio de estancia hospitalaria de 6,24 días.

Dif. Medias: 2,177 (IC 95%: 0,911 a 3, 4433), t-Student: 3,383 (p< 0,001)

CASO/CONTROL	N	Media	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	7,33	1	74	7,324	53,641
CONTROL	162	5,15	2	18	3,678	13,531
Total	325	6,24	1	74	5,893	34,732

Tabla 45
Tiempo medio en días de estancia en primer ingreso
Media, mediana, rango y desviación estándar

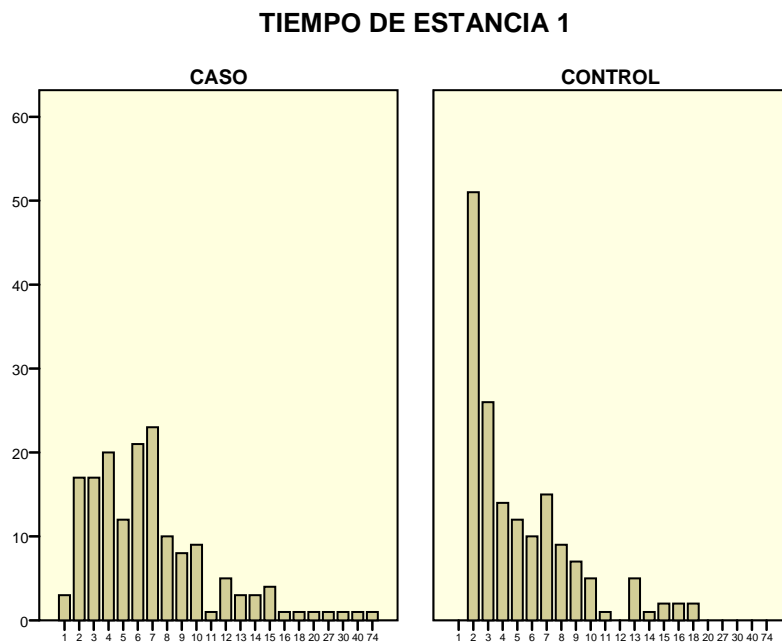


Figura 34
Tiempo medio en días de estancia 1
Media, mediana, rango y desviación estándar

En el histograma (Figura 34) se observa un máximo de los periodos de estancia de entre 5 y 10 días, destacando en sujetos controles un máximo de 2 días de ingreso hospitalario.

32. Características de la población

- TIEMPO DE ESTANCIA 2

La muestra de población estudiada (Tabla 46) presenta un tiempo medio de estancia hospitalaria en días en el segundo ingreso registrado de 8,29 días en sujetos casos y 4,00 días en sujetos controles.

Dif. Medias: 4,290 (IC 95%: -7,614 a 16,194), t-Student: 0,714 $p < 0,477$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango	Desv. típ.
CASO	107	8,29	7,00	1	38	37	5,976
CONTROL	1	4,00	4,00	4	4	0	.
Total	108	8,25	7,00	1	38	37	5,963

Tabla 46
Valor medio de Tiempo de estancia 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

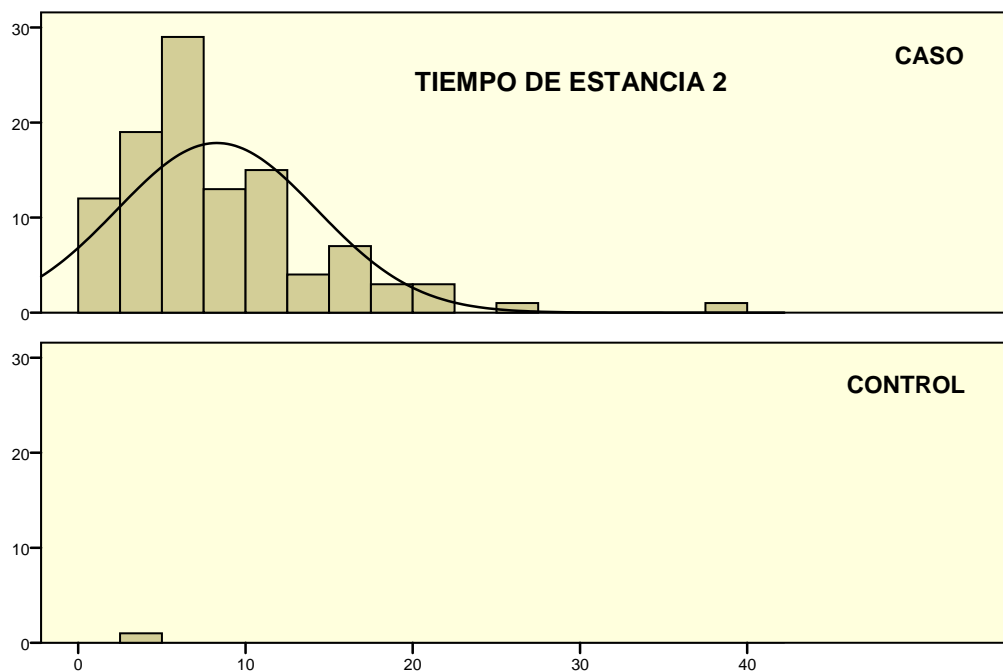


Figura 35. Histograma de valores de Tiempo de estancia 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 35) se observa la distribución y frecuencia en casos y controles del valor de tiempo de estancia 2 en día.

33. Características de la población. Variables.

○ PRESENCIA DE EPOC

La muestra de población estudiada (Tabla 47), presenta un 52,9% de sujetos enfermos de EPOC y un 47,1% de pacientes que no padecen esta enfermedad.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
EPOC	EPOC	162	10	172
	NO	1	152	153
Total		163	162	325

Tabla 47
Distribución de pacientes enfermos de EPOC

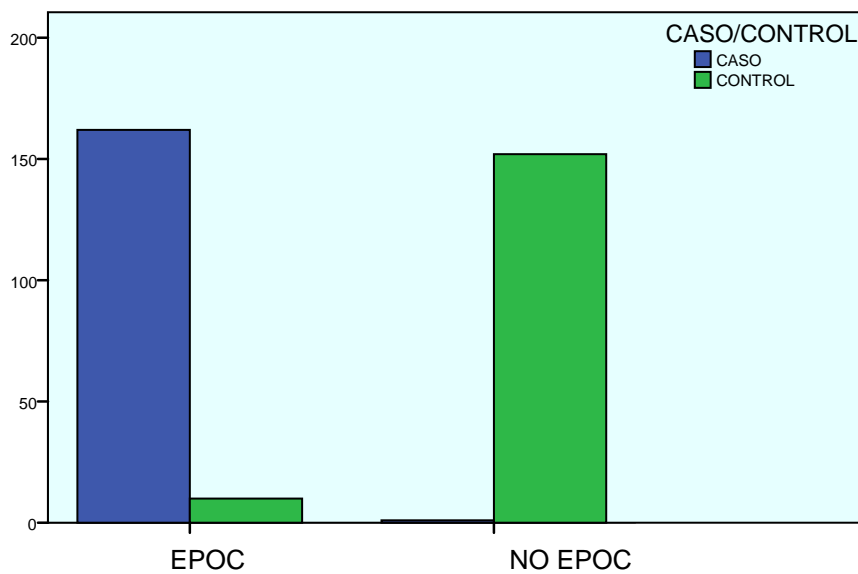


Figura 36
Distribución de pacientes enfermos de EPOC según casos y controles

Los pacientes casos que presentan EPOC (Figura 36) de forma coherente son la mayoría de los sujetos mientras que los controles son una minoría, esto indica que el proceso de selección de controles es adecuado.

34. Características de la población. Variables.

○ PRESENCIA DE NEUMONIA ANTERIOR

La muestra de población estudiada (Tabla 48) presenta neumonía en un 35,1% de los sujetos. El 64,9% no presentó neumonía anterior al ingreso documentado entre 2007-2012.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
NEUMONIAS	NEUMONIA	94	20	114
	NO NEUMONIA	69	142	211
Total		163	162	325

Tabla 48
Distribución de pacientes con neumonía

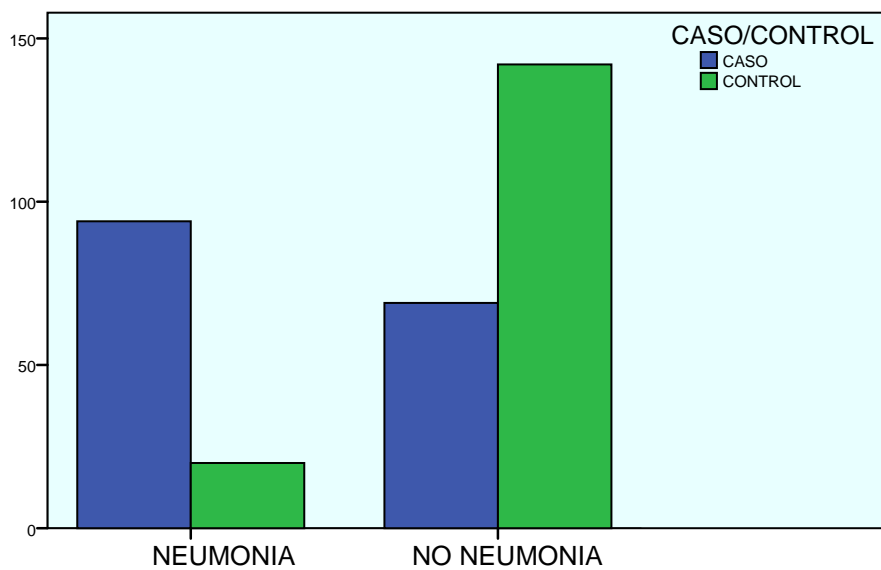


Figura 37
Distribución de pacientes con neumonía según casos y controles

La muestra de población estudiada (Figura 37) muestra mayor presencia de neumonía en pacientes casos.

35. Características de la población. Variables.

○ PRESENCIA DE BRONQUITIS ANTERIOR

La muestra de población estudiada (Tabla 49) presentó bronquitis en un 67,7% de los sujetos. El 32,3% no presentó bronquitis.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
BRONQUITIS	BRONQUITIS	160	60	220
	NO BRONQUITIS	3	102	105
Total		163	162	325

Tabla 49. Distribución de pacientes con bronquitis según caso y control

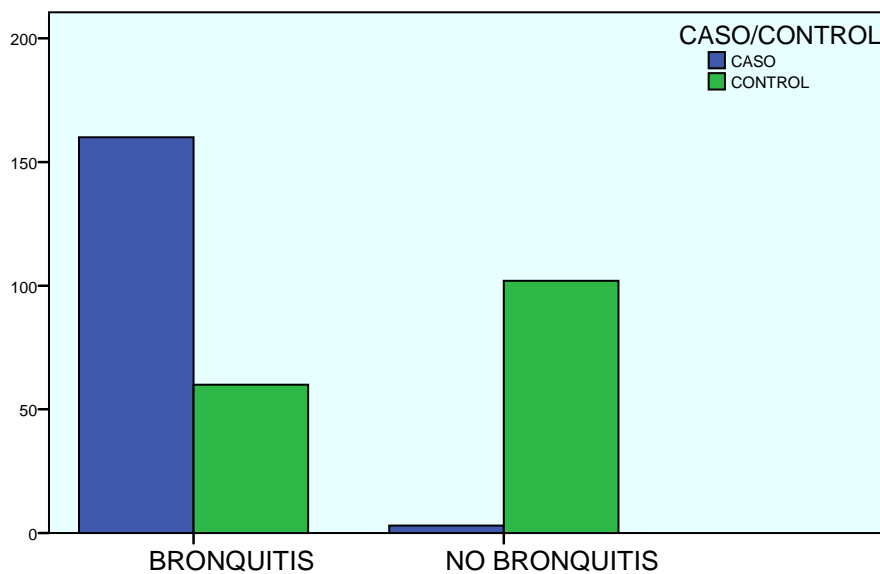


Figura 38
Distribución de pacientes con bronquitis según caso y control

En el diagrama de barras (Figura 38) se observa un alto nivel de sujetos con bronquitis.

36. Características de la población. Variables.

○ PRESENCIA DE TUBERCULOSIS ANTERIOR

La muestra de población estudiada (Tabla 50) presenta tuberculosis en un 5,8% de los sujetos. El 94,2% no presenta tuberculosis.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
TUBERCULOSIS	TUBERCULOSIS	18	1	19
	NO TUBERCULOSIS	145	161	306
Total		163	162	325

Tabla 50
Distribución de pacientes con tuberculosis según casos y controles

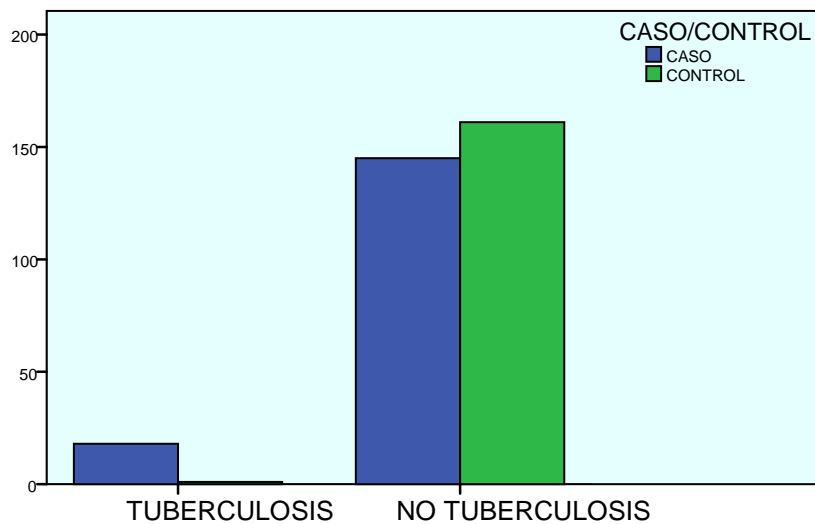


Figura 39
Distribución de pacientes con tuberculosis según casos y controles

En el diagrama de barras (Figura 39) se aprecia el bajo nivel de sujetos con tuberculosis, encontrándose la mayoría de enfermos entre los casos.

37. Características de la población. Variables.

○ PRESENCIA DE CANCER

La muestra de población estudiada (Tabla 51) presenta cáncer en un 27,1% de los sujetos. El 72,9% del total no presenta patología tumoral.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
CANCER	CANCER	53	35	88
	NO CANCER	110	127	237
Total		163	162	325

Tabla 51
Distribución de pacientes con cáncer

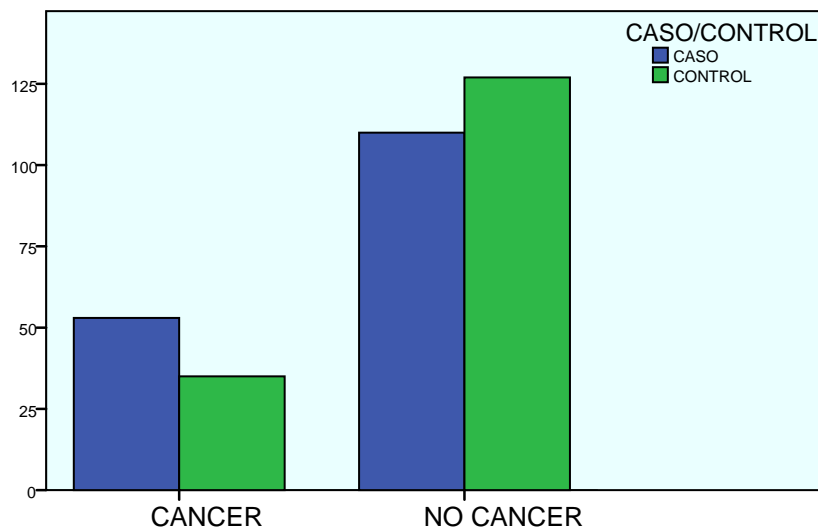


Figura 40
Distribución de pacientes con cáncer según casos y controles

Del total de la muestra de población estudiada (Figura 40) 88 pacientes de la cohorte de 325 padecen cáncer.

38. Características de la población. Variables.

○ TIPO DE CANCER

La muestra de población estudiada (Tabla 52) padece de forma mayoritaria cáncer de pulmón en el 30,7 % de la población a estudio. El orden de frecuencias de aparición es de pulmón (30,7%), próstata (11,4%), colon (9,1%), y mama (6,8%).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	PULMON	27	30,7	30,7	30,7
	PROSTATA	10	11,4	11,4	42,0
	COLON	8	9,1	9,1	51,1
	MAMA	6	6,8	6,8	58,0
	LARINGE	5	5,7	5,7	63,6
	MELANOMA	4	4,5	4,5	68,2
	FARINGE	3	3,4	3,4	71,6
	RECTO	2	2,3	2,3	73,9
	VEJIGA	2	2,3	2,3	76,1
	HIGADO	2	2,3	2,3	78,4
	UTERO	2	2,3	2,3	80,7
	ESTOMAGO	2	2,3	2,3	83,0
	ILEON	2	2,3	2,3	85,2
	TESTICULO - PROSTATA	1	1,1	1,1	86,4
	EN LA CARA	1	1,1	1,1	87,5
	PAROTIDA	1	1,1	1,1	88,6
	COLON - HIGADO	1	1,1	1,1	89,8
	BOCA	1	1,1	1,1	90,9
	PROSTATA - COLON	1	1,1	1,1	92,0
	ESOFAGO	1	1,1	1,1	93,2
	PANCREAS	1	1,1	1,1	94,3
	ENDOMETRIO	1	1,1	1,1	95,5
	KAPOSSI	1	1,1	1,1	96,6
PROSTATA - MELANOMA	1	1,1	1,1	97,7	
COLON - PROSTATA	1	1,1	1,1	98,9	
CAVUM06,MTS 09	1	1,1	1,1	100,0	
Total	88	100,0	100,0		

Tabla 52
Distribución de los tipos de cáncer en la población estudiada.

La muestra de población estudiada padece de forma mayoritaria cáncer de pulmón, en el diagrama de barras se observa la distribución de las patologías tumorales mas habituales según casos y controles.

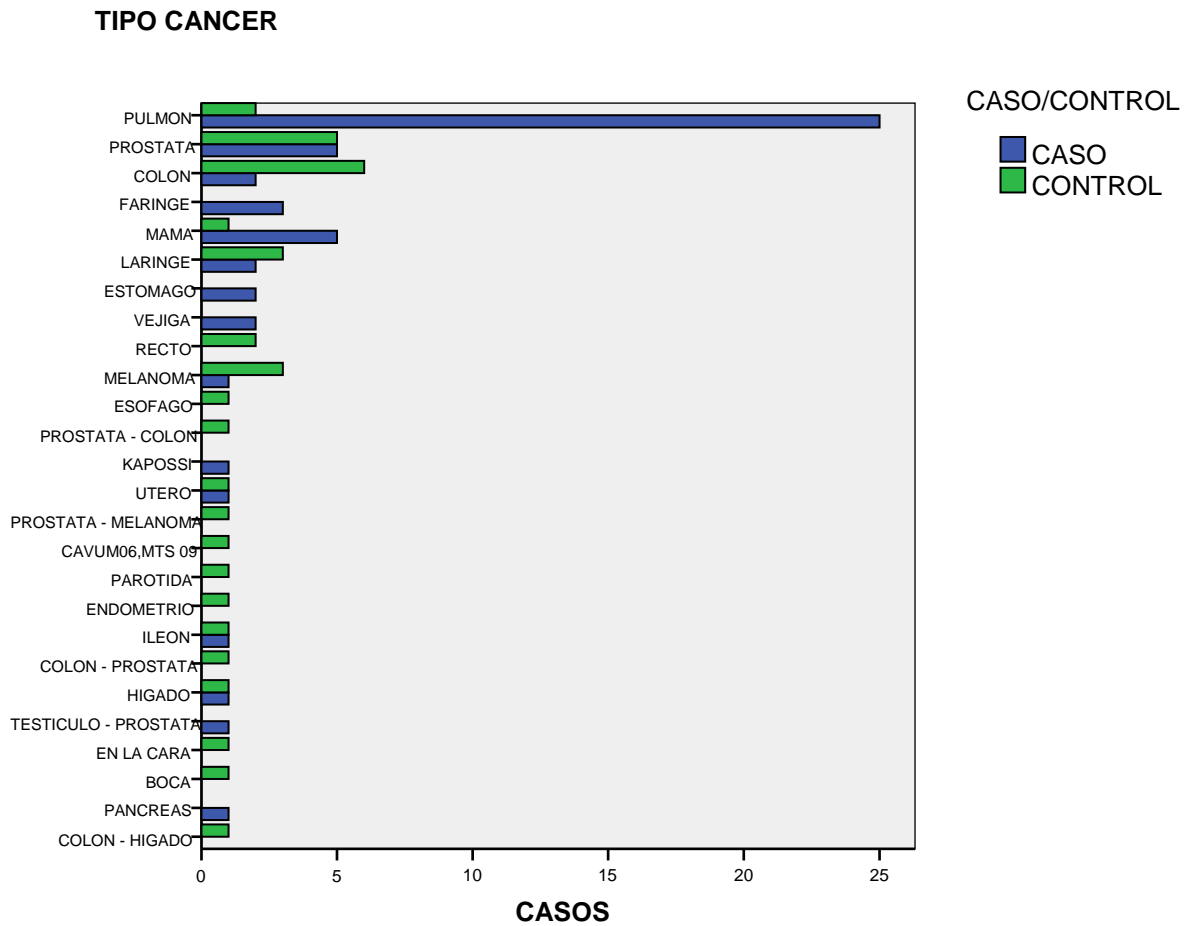


Figura 41. Distribución de los tipos de cáncer en la población estudiada.

En el diagrama de barras (Figura 41) se observa la distribución de los tipos de cáncer más habituales entre la población seleccionada según casos y controles.

39. Características de la población. Variables.

○ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La muestra de población estudiada (Tabla 53) presenta ECV en un 53,8% de los sujetos. El 46,2% del total no presenta enfermedad cardiovascular.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
ENF CARDIOVASCULAR	ECV	102	73	175
	NO ECV	61	89	150
Total		163	162	325

Tabla 53
Distribución de pacientes con ECV

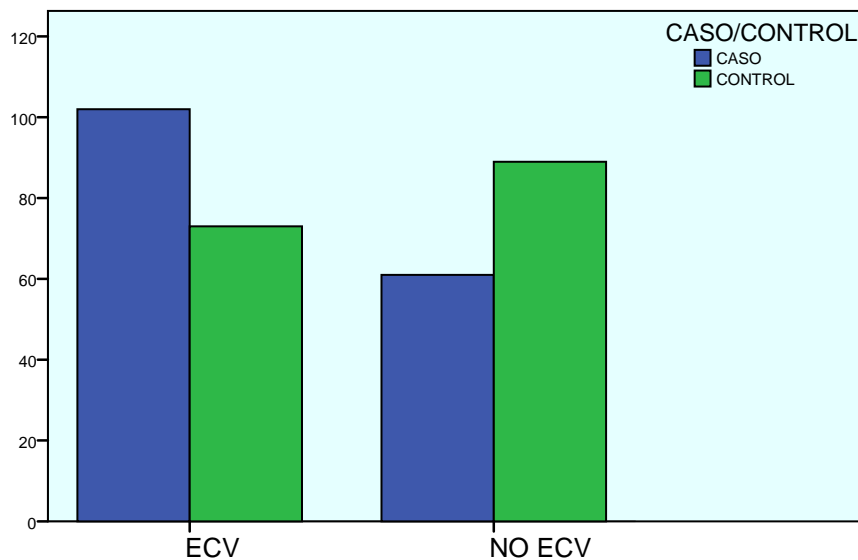


Figura 42
Diagrama de barras sobre distribución de pacientes con ECV
Según casos y controles

En el diagrama de barras (Figura 42) se observa entre los sujetos casos la existencia de un elevado número de enfermos cardiovasculares.

40. Características de la población. Variables.

○ ENFERMEDAD DEL SISTEMA DIGESTIVO

La muestra de población estudiada (Tabla 54) presenta enfermedad del sistema digestivo en un 43,7% de los sujetos. El 56,3% del total no presenta enfermedad del sistema digestivo (ESD).

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
ESD	1	82	60	142
	2	81	102	183
Total		163	162	325

Tabla 54
Distribución de pacientes con ESD

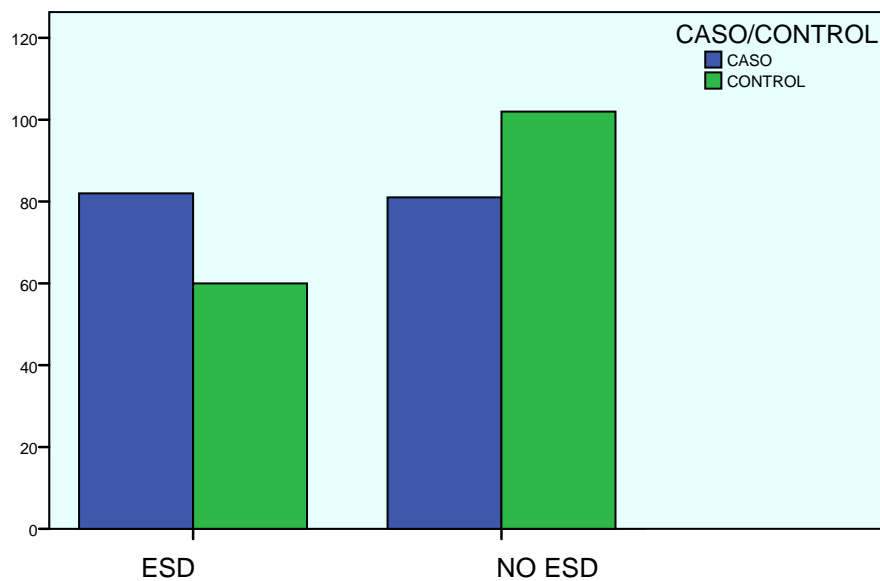


Figura 43
Diagrama de barras sobre distribución de pacientes con ESD
Según casos y controles

La muestra de casos estudiada (Figura 43) presenta ESD en 82 de 163 casos (la mitad de enfermos presentan molestias en el sistema digestivo). De los controles solo 60 de 162 pacientes manifiesta enfermedad gástrica.

41. Características de la población. Variables.

○ EJERCICIO

La muestra de población estudiada (Tabla 55) refleja un 56,9% de pacientes que realiza una vida sedentaria. Un 10,5% del total realiza ejercicio de forma habitual.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
EJERCICIO		0	2	2
	1	118	67	185
	2	35	69	104
	3	10	24	34
Total		163	162	325

Tabla 55
Distribución de la práctica de ejercicio según casos y controles

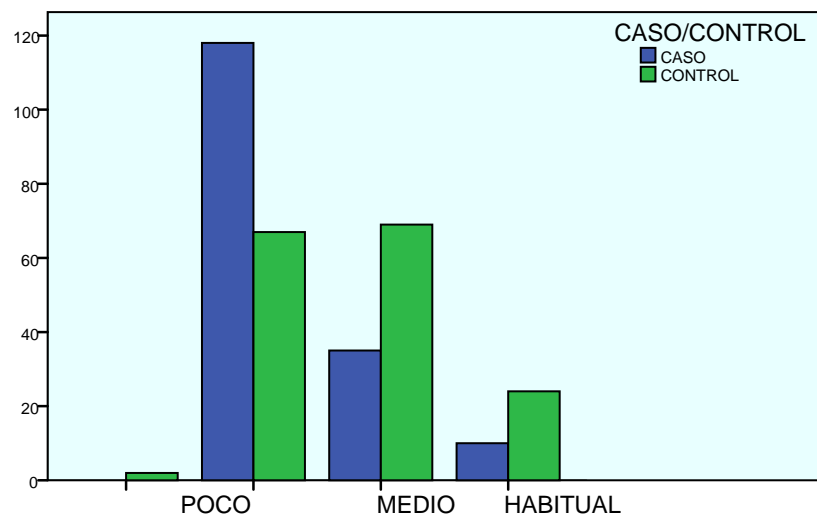


Figura 44
Diagrama de barras sobre distribución de la práctica de ejercicio
Según casos y controles

Los sujetos casos (Figura 44) presentan una vida más sedentaria que los sujetos controles.

42. Características de la población. Variables.

○ ALCOHOL

La muestra de población estudiada (Tabla 56) refleja un 19,1% de pacientes que consume alcohol de forma regular.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
CONSUMO DE ALCOHOL	CONSUME	48	14	62
	NO CONSUME	115	148	263
Total		163	162	325

Tabla 56
Consumo de alcohol según casos y controles

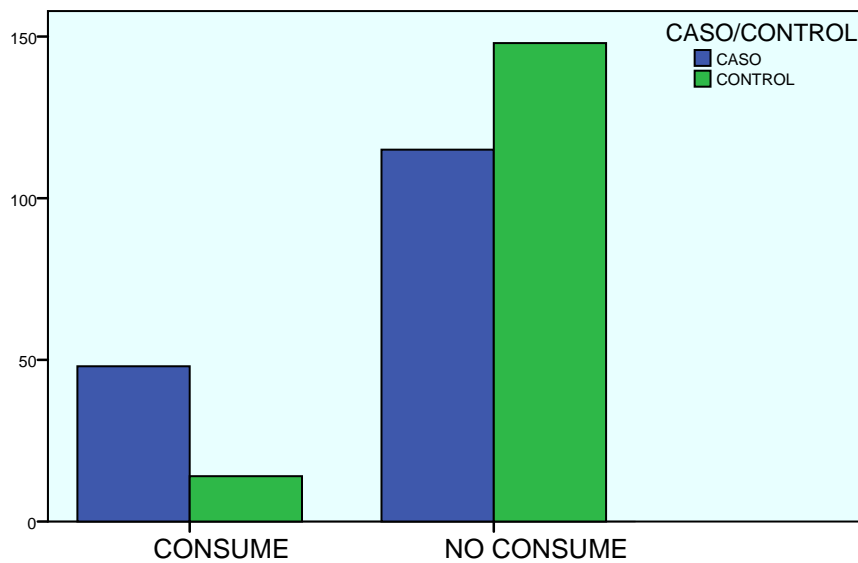


Figura 45
Consumo de alcohol según casos y controles

Los sujetos casos (Figura 45) presentan mayor consumo de alcohol en general que los controles.

43. Características de la población. Variables.

○ TOXICOS

La muestra de población estudiada (Tabla 57) evidencia que tan solo el 6,8% de los pacientes confirmaron consumir alguna sustancia toxica o estupefaciente.

		CASO/CONTROL		Total
		CASO	CONTROL	
TOXICOS	TOXICOS	21	1	22
	NO TOXICOS	142	161	303
Total		163	162	325

Tabla 57
Distribución del consumo de tóxicos según casos y controles

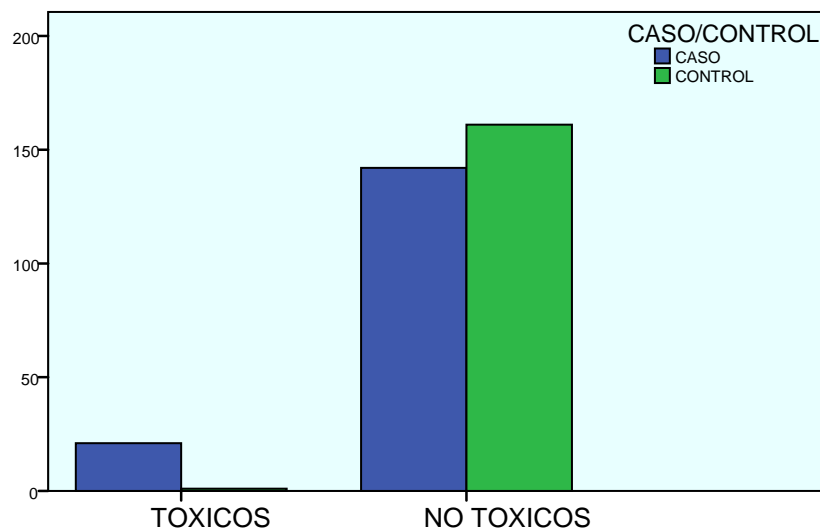


Figura 46
Distribución del consumo de tóxicos según casos y controles

La muestra de población estudiada (figura 46) declaró mayoritariamente no consumo de sustancias tóxicas y/o no exposición laboral o domiciliaria a tóxicos.

44. Características de la población

➤ HEMATIES 1

La muestra de población estudiada (Tabla 58) presenta una media de hematíes de 4,75 mm/mm³ para sujetos casos y de 4,44 mm/mm³ para sujetos controles. La normalidad de valores viene representada por:

Mujeres: 4,2 - 5,6 millones/mm³ (En unidades SI: 4,2 - 5,4 x10¹²/L)

Hombres: 4,8 - 6,2 millones/mm³ (En unidades SI: 4,6 - 6,2 x10¹²/L)

Dif.medias: 0,315 (IC 95%: 0,159 a 0,470), t-Student: 3,987 p<0,000

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	4,7583	4,7300	2,91	8,90	,74520	,555
CONTROL	162	4,4433	4,4750	1,97	6,25	,67773	,459
Total	325	4,6013	4,6000	1,97	8,90	,72855	,531

Tabla 58
Valor medio de Hematíes 1 en millones/mm³
Media, mediana, rango y desviación estándar

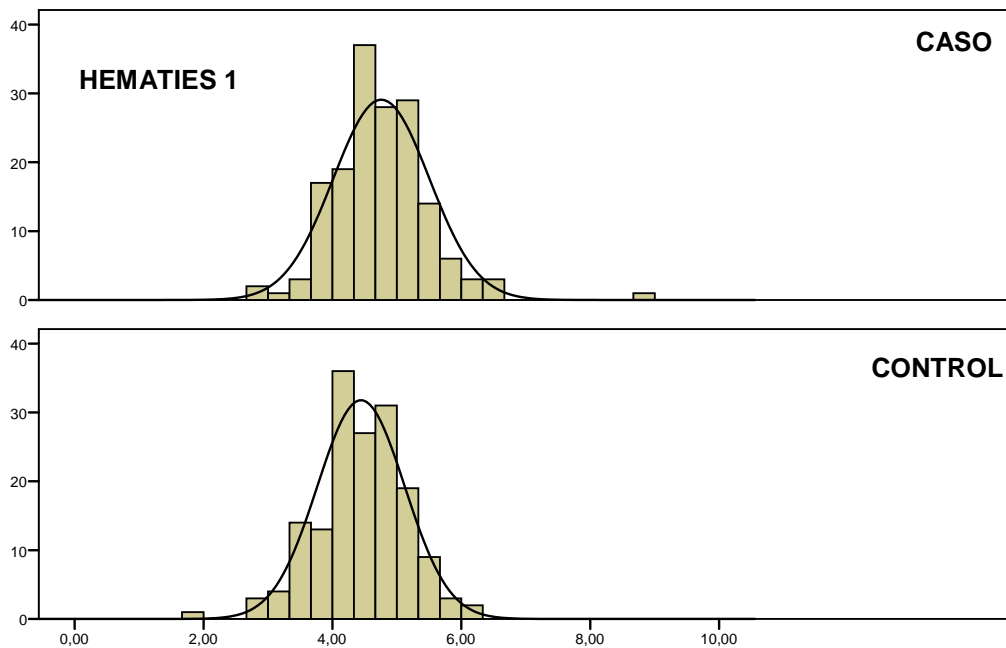


Figura 47
Valor medio de Hematíes 1 en millones/mm³
Media, mediana, rango y desviación estándar

En el histograma (Figura 47) se observa la presencia de un número mayor de hematíes en sangre para los casos.

45. Características de la población

➤ HEMOGLOBINA 1

La muestra de población estudiada (Tabla 59) presenta una media de hemoglobina de 14,45 g/dl para sujetos casos y 13,74 g/dl para sujetos controles. La normalidad de valores viene representada por:

Mujeres: 11,5 - 14,5 g/dL

Hombres: 13,5 - 16,0 g/dL

Dif.medias: 0,706 (IC 95%; 0,153 a 1, 25), t-Student: 2, 51 p<0,012

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	14,450	14,500	7,6	19,6	2,1804	4,754
CONTROL	162	13,743	13,850	6,9	38,6	2,8433	8,084
Total	325	14,098	14,300	6,9	38,6	2,5533	6,519

Tabla 59
Valor medio de Hemoglobina 1 en g/dl
Media, Mediana, rango y desviación estándar.

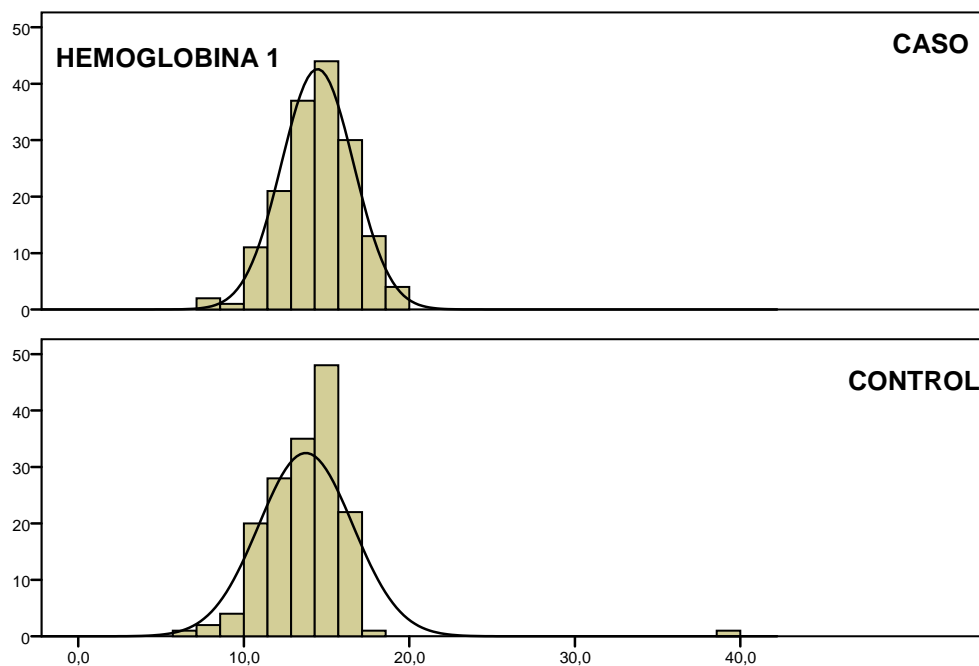


Figura 48
Histograma sobre valores de Hemoglobina 1 en g/dl

En el histograma (Figura 48) se observa la distribución normal de los valores de hemoglobina 1 en g/dl.

46. Características de la población

➤ VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO 1 (VCM)

La muestra de población estudiada (Tabla 60) presenta una media de VCM de 91,21 fL en sujetos casos y de 89,9 fL en sujetos controles.

Volumen corpuscular medio (VCM), se obtiene dividiendo el hematocrito entre el número de hemáties:

Valores normales: 78 - 100 fL

Dif. Medias: 1,26 (IC 95%: -0,26 a 2,79), t-Student: 1,62 $p < 0,106$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	91,214	92,200	61,6	106,0	8,1971	67,193
CONTROL	162	89,949	90,500	68,3	104,2	5,6148	31,526
Total	325	90,583	91,400	61,6	106,0	7,0472	49,664

Tabla 60
Valor medio del Volumen Corpuscular medio 1 en fL
Media, mediana, rango y desviación estándar

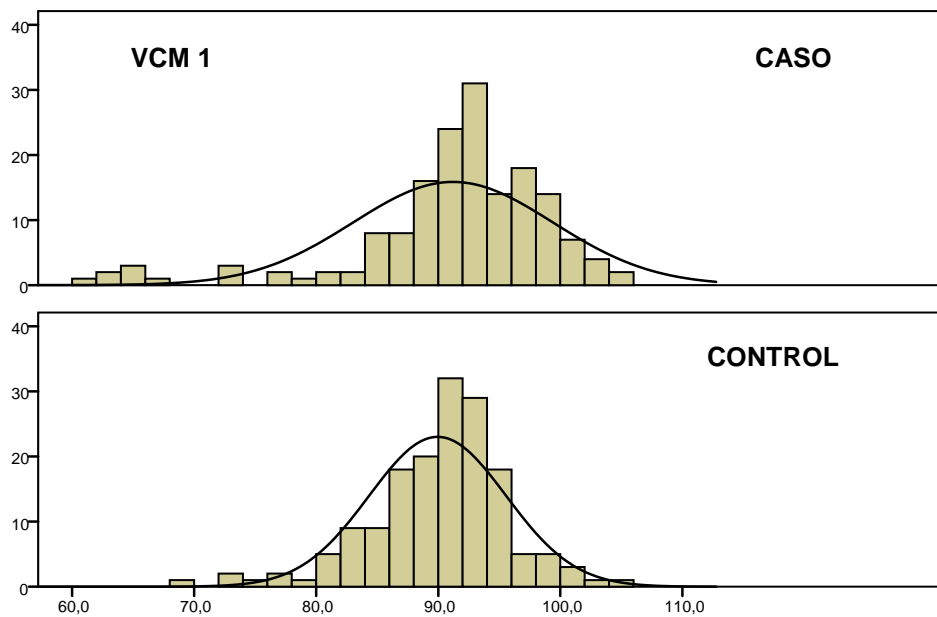


Figura 49
Histograma sobre Volumen Corpuscular medio 1 en fL

En el histograma (Figura 49) se observa la distribución normal de los valores de volumen corpuscular medio.

47. Características de la población

➤ HEMATOCRITO 1

La muestra de población estudiada (Tabla 61) presenta una media en el valor de Hematocrito de 42,95 % para sujetos casos y 40,40 % para sujetos controles. La normalidad de valores viene representada por: proporción entre hematíes y plasma.

Mujeres: 37 - 42% Hombres: 42 - 50%

Dif medias: 2, 55 (IC 95%: 1,101 a 4,004), t-Student: 3,46 p<0,001

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	42,95	43,10	13	64	7,329	53,709
CONTROL	161	40,40	40,80	21	50	5,860	34,336
Total	324	41,68	42,30	13	64	6,751	45,580

Tabla 61
Valor medio del Hematocrito 1 en %
Media, mediana, rango y desviación estándar

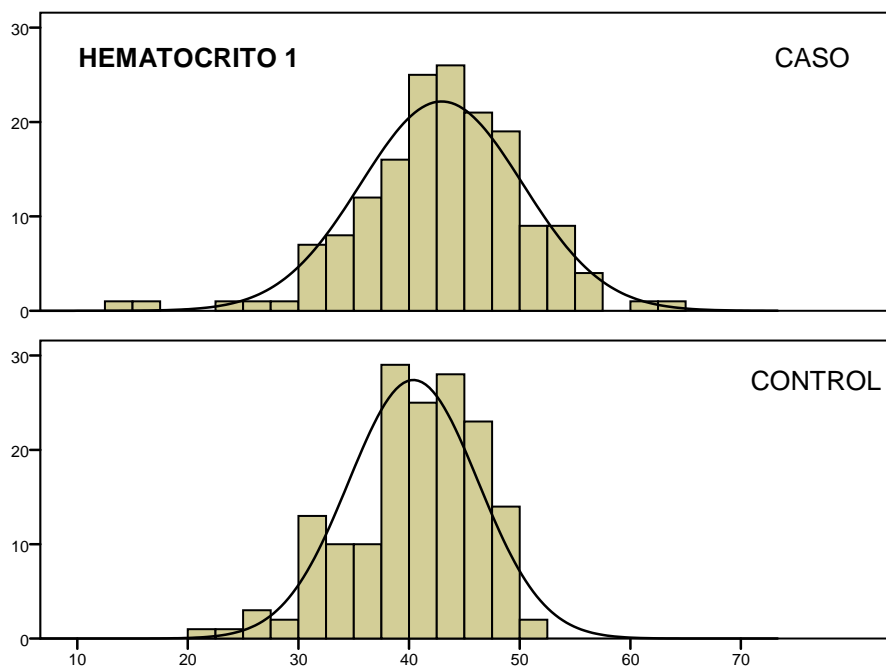


Figura 50
Histograma sobre valores de Hematocrito 1 en %

En el histograma (Figura 50) se observa la distribución normal de los valores de hematocrito.

48. Características de la población

➤ ADE 1

La muestra de población estudiada (Tabla 62) presenta una media en el valor de ADE de 14,96 RDV % para sujetos casos y 14,21 RDV % para sujetos controles. Los valores normales en adultos se consideran menores o iguales a 15 (marcador precoz de eritropoyesis ineficaz).

Valor normal: 10,6-14,7%

Dif. Medias: 0,748(IC 95%: 0,185 a 1,310), t-Student: 2, 618 $p < 0,009$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	14,962	14,400	7,7	33,3	3,0394	9,238
CONTROL	162	14,214	13,700	12,0	29,7	1,9981	3,992
Total	324	14,588	14,100	7,7	33,3	2,5952	6,735

Tabla 62
Valor medio de la amplitud de distribución eritrocitaria ADE 1 en %
Media, mediana, rango y desviación estándar

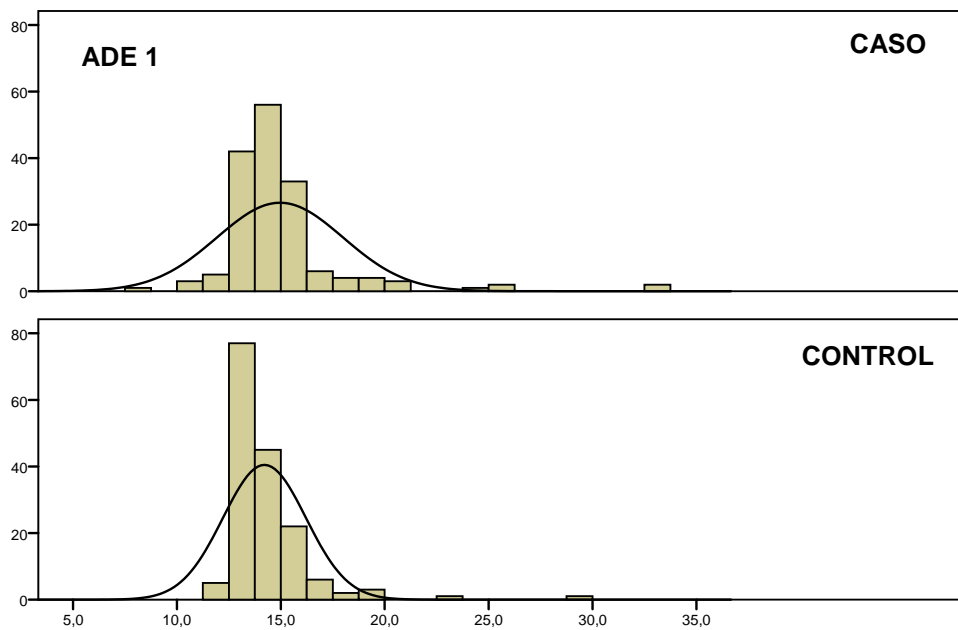


Figura 51
Valor medio de la amplitud de distribución eritrocitaria ADE 1 en %

En el histograma (Figura 51) se observa la distribución normal de los valores de ADE 1 en %.

49. Características de la población

➤ LEUCOCITOS 1

La muestra de población estudiada (Tabla 63) presenta una media en el valor de Leucocitos de $11,49 \cdot 10^9/L$ en sujetos casos y de $8,467 \cdot 10^9/L$.

Los valores normales en adultos se consideran entre 7,5 y $11,5 \cdot 10^9/L$.

Dif. Medias: 3,028(IC 95%: 2,113 a 3, 94), t-Student: 6,513 $p < 0,000$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	11,496	11,200	,1	29,5	4,5339	20,556
CONTROL	162	8,467	7,400	2,8	25,1	3,8157	14,560
Total	325	9,986	8,900	,1	29,5	4,4512	19,813

Tabla 63
Valor medio de Leucocitos 1 en $10^9/L$
Media, mediana, rango y desviación estándar

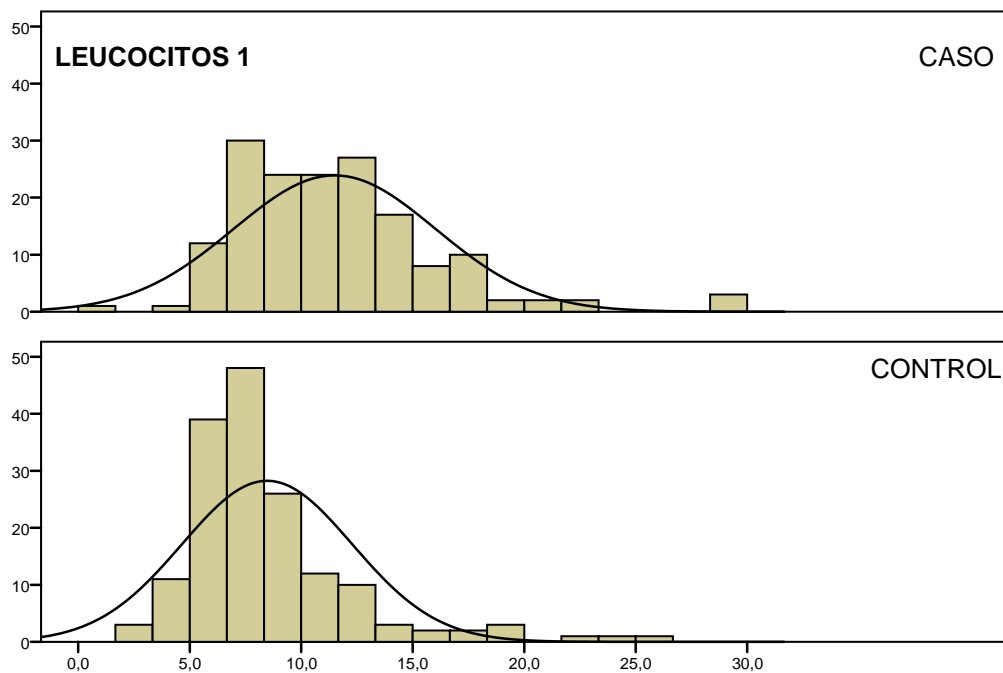


Figura 52
Valor medio de Leucocitos 1 en $10^9/L$

En el histograma (Figura 52) se observa la distribución normal de los valores de leucocitos.

50. Características de la población

➤ UREA 1

La muestra de población estudiada (Tabla 64) presenta una media en el valor de urea 1 de 42,73 mg/dl para sujetos casos y 36,85 mg/dl para sujetos controles

Los valores normales en adultos se consideran entre 10-50 md/dl.

Dif. Medias: 5,878(IC 95%: 0,585 a 11,171), t-Student:-2,185 p<0,030

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	42,73	37,00	1	227	27,867	776,556
CONTROL	162	36,85	33,00	0	136	19,900	396,015
Total	324	39,79	35,00	0	227	24,354	593,133

Tabla 64
Valor medio de Urea 1 en md/dl
Media, mediana, rango y desviación estándar

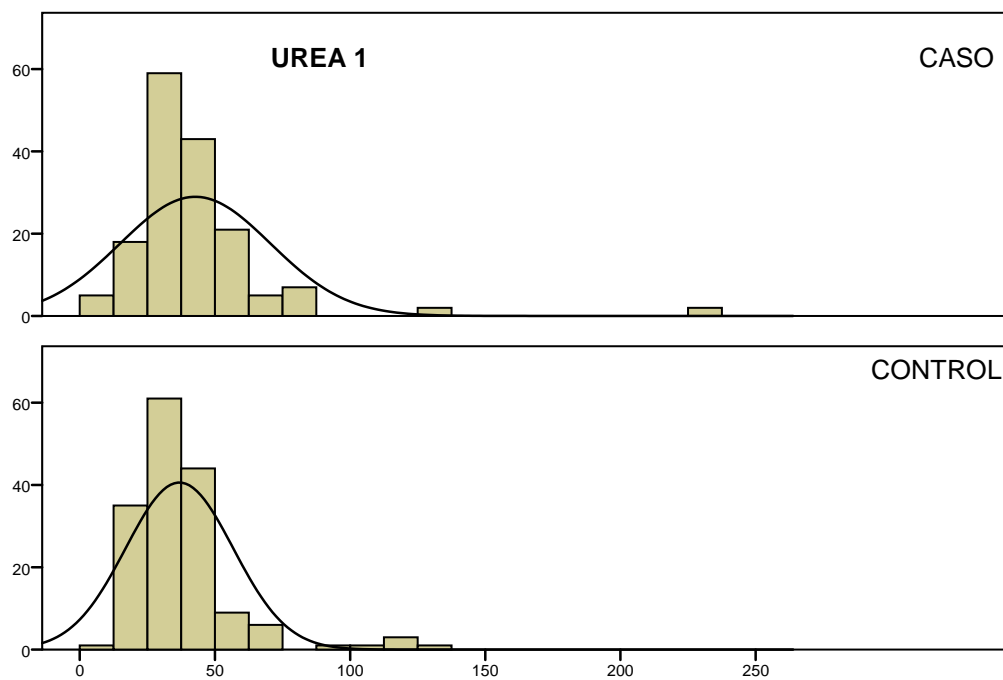


Figura 53
Histograma de valores de Urea 1 en md/dl

En el histograma (Figura 53) se observa la distribución normal de los valores de urea.

51. Características de la población

➤ CREATININA 1

La muestra de población estudiada (Tabla 65) presenta una media en el valor de creatinina 1 de 0,95 mg/dl en sujetos casos y de 1,01 mg/dl en sujetos controles.

Normalidad de valores entre 0,5-0,9 mg/ dl.

Dif. Medias: - 0,059(IC 95%: -0,160 a 0,043), t-Student: - 1,135 p< 0,257

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	163	,95	,83	0	7	,586	,343
CONTROL	162	1,01	,96	0	3	,298	,089
Total	325	,98	,90	0	7	,465	,217

Tabla 65
Valor medio de Creatinina 1 en mg/dl
Media, mediana, rango y desviación estándar

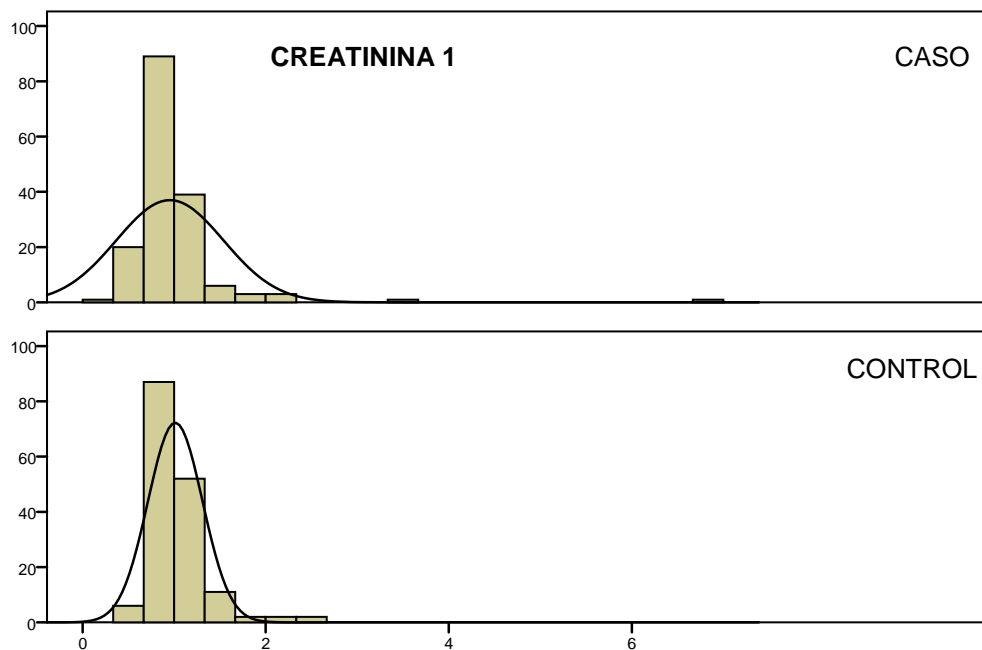


Figura 54
Histograma de valores de Creatinina 1 en mg/dl
Según casos y controles

En el histograma (Figura 54) se observa la distribución normal de los valores de creatinina.

52. Características de la población

➤ TAS 1

La muestra de población estudiada (Tabla 66) presenta una media en el valor de tensión para los casos de 138,50 mmHg y de 139,07 mmHg para controles.

Normalidad de valores entre 60-120 mm Hg.

Diferencia medias:-0,571 (IC 95%:-5,01 a 3,87), t-Student :-0,253 p<0,801

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	138,50	140,00	100	205	19,504	380,388
CONTROL	156	139,07	137,50	90	210	20,752	430,647
Total	318	138,78	140,00	90	210	20,096	403,844

Tabla 66
Valor medio de Tensión sistólica 1 en mmHg
Media, mediana, rango y desviación estándar

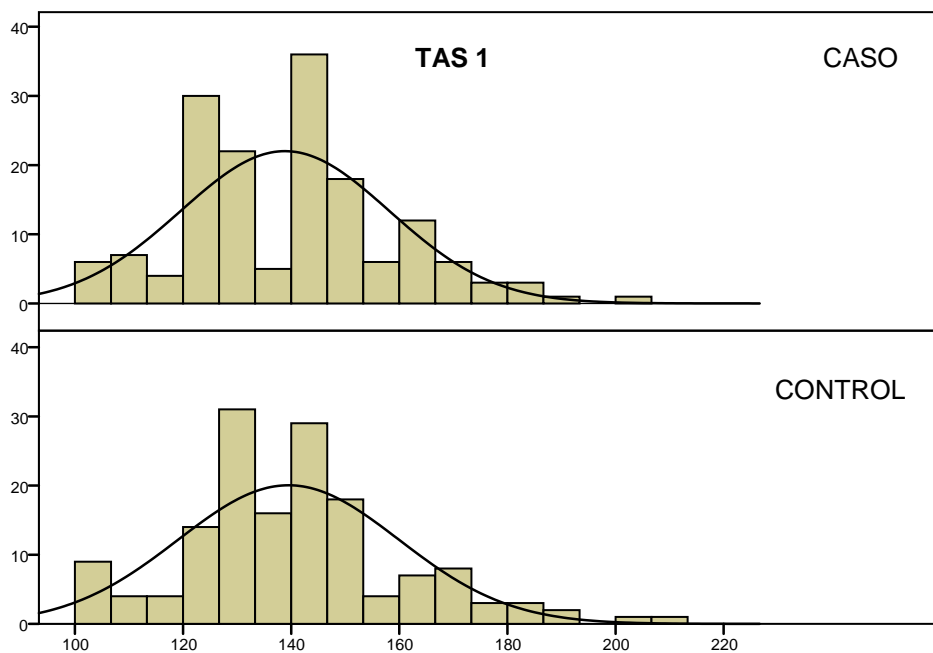


Figura 55
Histograma de Tensión sistólica 1 en mmHg para casos y controles

En el histograma (Figura 55) se observa la distribución normal de los valores de tensión sistólica.

53. Características de la población

➤ TAD 1

La muestra de población estudiada (Tabla 67) presenta una media en el valor de tensión arterial diastólica (TAD 1) de 79,59 y de 77,08 mmHg para casos y controles respectivamente.

Normalidad de valores entre 60-120 mmHg

Diferencia medias: 2,516 (IC 95%: -0,231 a 5,263), t-Student: 1,802 p<0,073

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	162	79,59	80,00	50	110	12,249	150,032
CONTROL	156	77,08	80,00	45	120	12,649	160,007
Total	318	78,36	80,00	45	120	12,491	156,022

Tabla 67
Valor medio de Tensión diastólica 1 en mmHg
Media, mediana, rango y desviación estándar

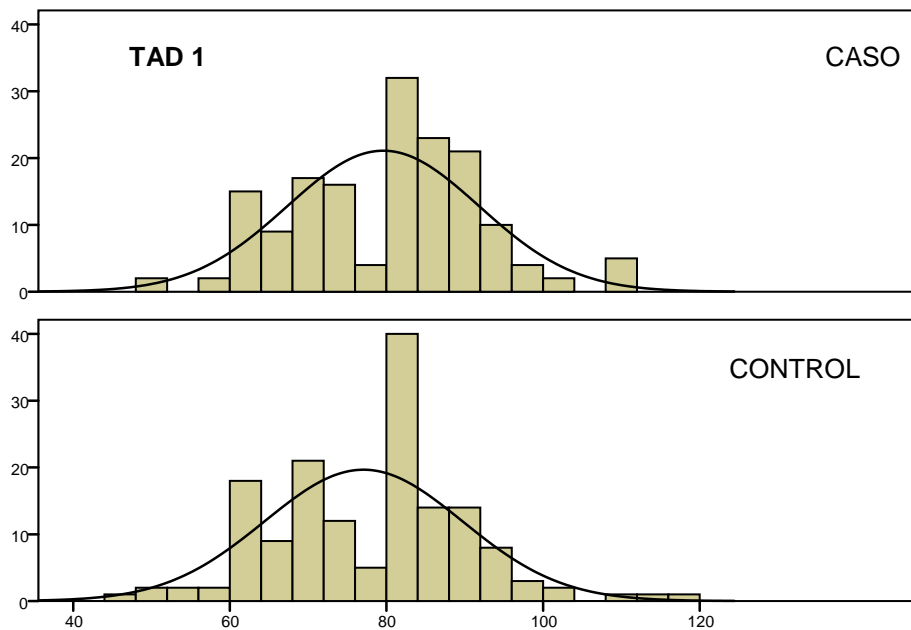


Figura 56
Histograma de Tensión diastólica 1 en mmHg para casos y controles

En el histograma (Figura 56) se observa la distribución normal de los valores de tensión mínima 1.

54. Características de la población

➤ HEMATIES 2

La muestra de población estudiada (Tabla 68) presenta un valor medio de hematies 2 en millones/mm³ para los sujetos casos de 4,54 y para los sujetos controles 4,62 millones/mm³.

Dif. Medias: - 0,080(IC 95%: -0,290 a 0,128), t-Student: - 0,762 p<0,447

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	107	4,5489	4,6000	2,72	6,22	,75754	,574
CONTROL	67	4,6297	4,6300	2,97	5,79	,53622	,288
Total	174	4,5800	4,6100	2,72	6,22	,68035	,463

Tabla 68
Valor medio de Hematies 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

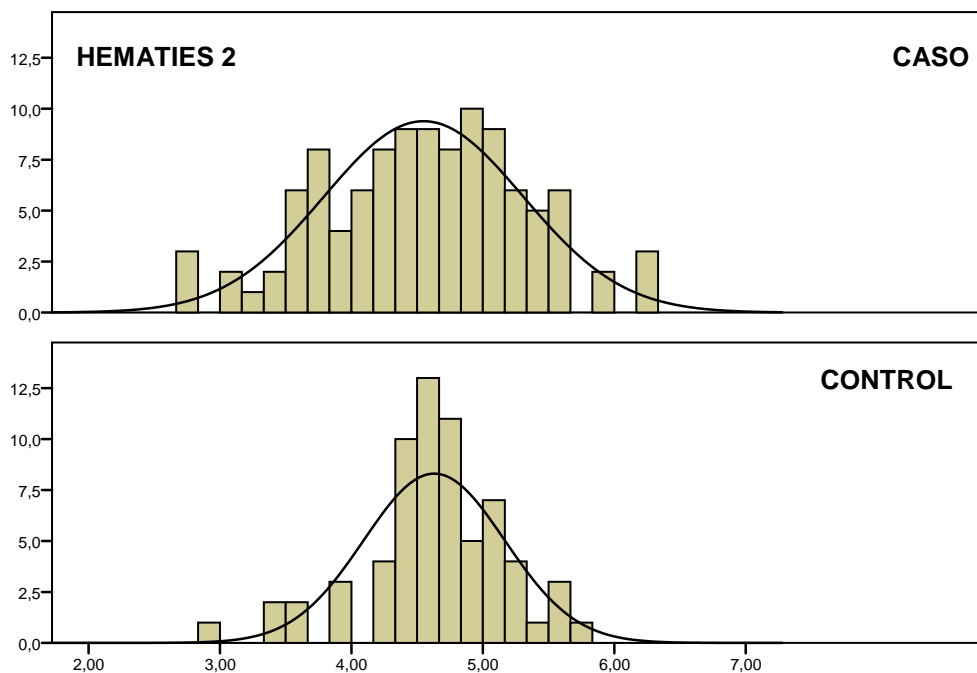


Figura 57
Histograma de valores de Hematies 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 57) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Hematies 2.

55. Características de la población

➤ HEMOGLOBINA 2

La muestra de población estudiada (Tabla 69) presenta un valor medio de hemoglobina 2 en g/dl para los sujetos casos de 13,74 y para los sujetos controles 14,22 g/dl.

Dif.medias:-0,484 (IC 95%: -1,378 a 0,410), t-Student: -1,069 p<0,287

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	107	13,74	13,30	8	42	3,487
CONTROL	67	14,22	14,30	9	18	1,580
Total	174	13,92	14,10	8	42	2,908

Tabla 69
Valor medio de Hemoglobina 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

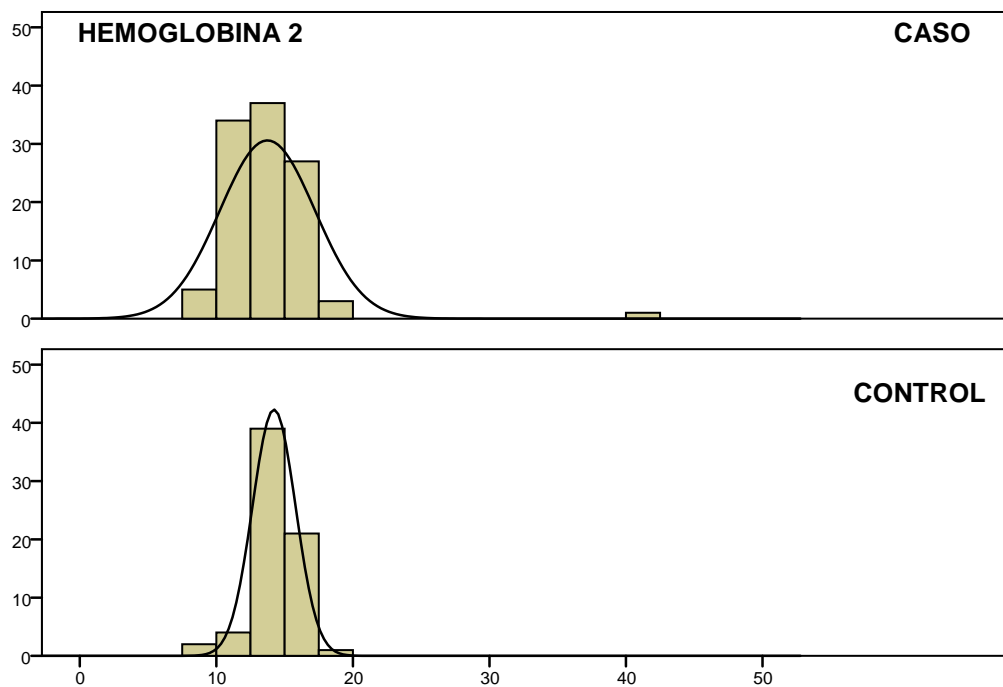


Figura 58
Valor medio de Hemoglobina 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 58) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Hemoglobina 2.

56. Características de la población

➤ HEMATOCRITO 2

La muestra de población estudiada (Tabla 70) muestra un valor medio de hematocrito 2 en % para los sujetos casos de 41,02 % y para los sujetos controles de 41,80 %.

Dif medias: -0,77 (IC 95%: -2,64 a 1,09), t-Student: -0,819 p<0,414

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	107	41,026	40,900	24,2	58,2	6,6857	44,699
CONTROL	67	41,803	42,000	20,0	51,3	4,9723	24,724
Total	174	41,325	41,850	20,0	58,2	6,0798	36,964

Tabla 70
Valor medio de Hematocrito 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

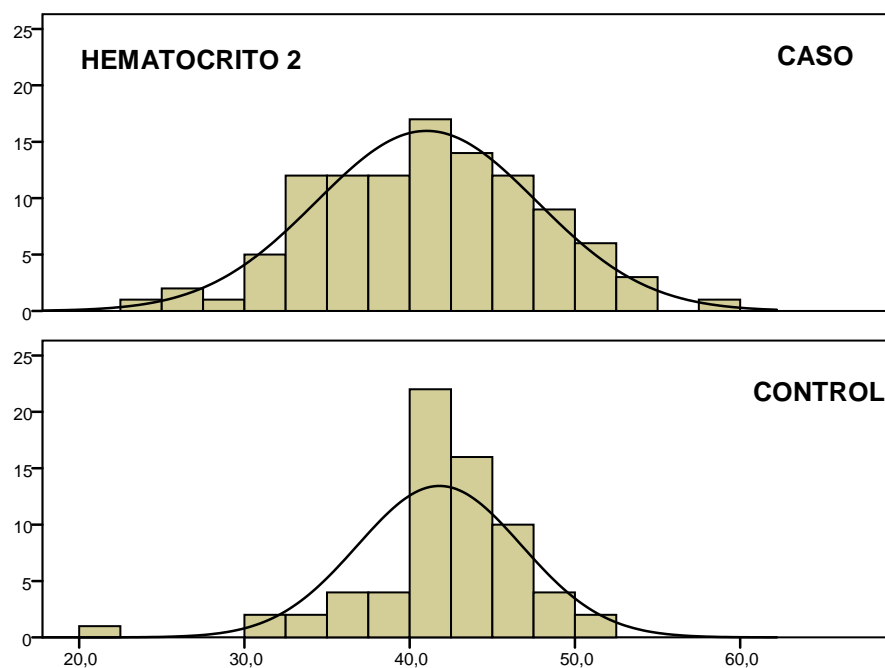


Figura 59. Histograma de valores de Hematocrito 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 59) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Hematocrito 2.

57. Características de la población

➤ VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO 2

La muestra de población estudiada (Tabla 71) presenta un valor medio de VCM 2 en Fl para los sujetos casos de 91,00 fL y para los sujetos controles de 88,80 fL.

Dif medias: 2, 19 (IC 95%: 0, 43 a 3, 95), t-Student: 2, 46 p < 0,015

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	107	91,002	91,800	67,8	102,0	5,9744	35,693
CONTROL	67	88,809	90,000	72,0	100,0	5,2927	28,012
Total	174	90,157	90,700	67,8	102,0	5,8053	33,702

Tabla 71
Valor medio de VCM 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

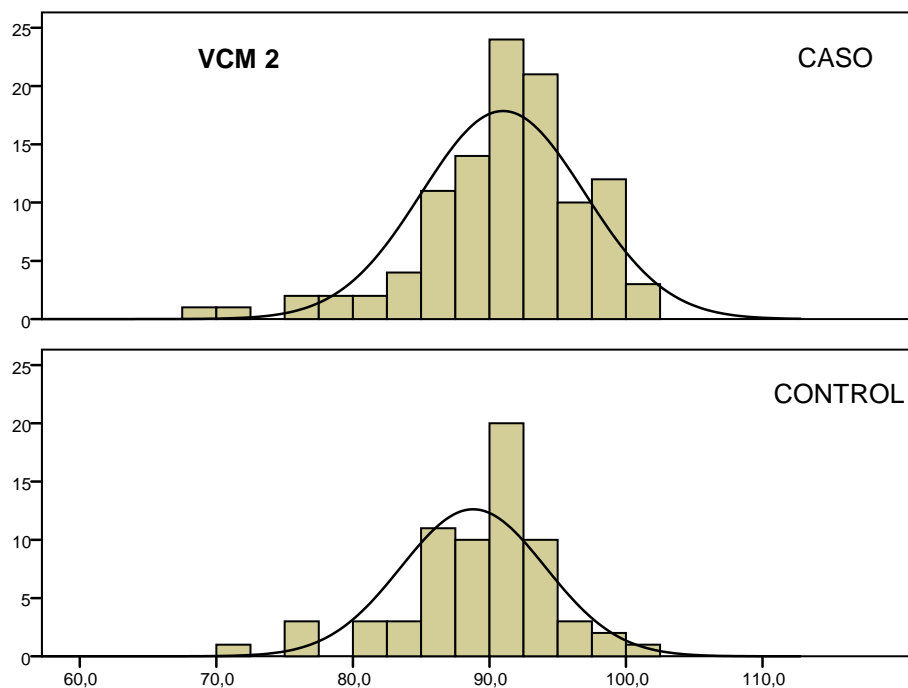


Figura 60
Histograma de valores de VCM 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 60) se observa la distribución y frecuencia en los valores de VCM 2.

58. Características de la población

➤ AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA 2 (ADE 2)

La muestra de población estudiada (Tabla 72) presenta un valor medio de ADE 2 en % para los casos de 15,77% y para los controles de 13,39%.

Dif medias: 2,378 (IC 95%: 1, 39 a 3, 36), t-Student: 4,772 p<0,000

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	107	15,771	15,000	12,0	43,8	3,8987
CONTROL	67	13,393	13,000	11,6	19,0	1,5035
Total	174	14,855	14,100	11,6	43,8	3,3945

Tabla 72
Valor medio de ADE 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

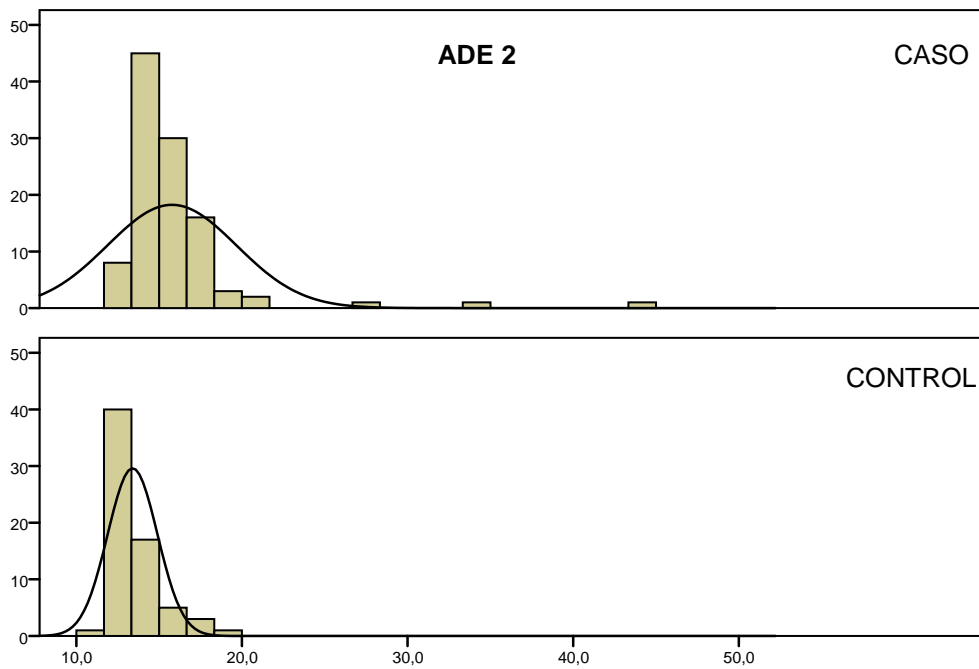


Figura 61
Histograma de valores de ADE 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 61) se observa la distribución y frecuencia en los valores de ADE 2.

59. Características de la población

➤ LEUCOCITOS 2

La muestra de población estudiada (Tabla 73) muestra un valor medio de Leucocitos 2 en $10^9/L$, para los casos de $12.10^9/L$ y para los controles de $9,46.10^9/L$.

Dif. Medias: 2,537 (IC 95%: 1,098-3,977), t-Student: 3,479 $p < 0,001$

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	107	12,00	10,70	3	28	5,079
CONTROL	67	9,46	8,60	3	28	3,958
Total	174	11,02	9,70	3	28	4,829

Tabla 73
Valor medio de Leucocitos 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

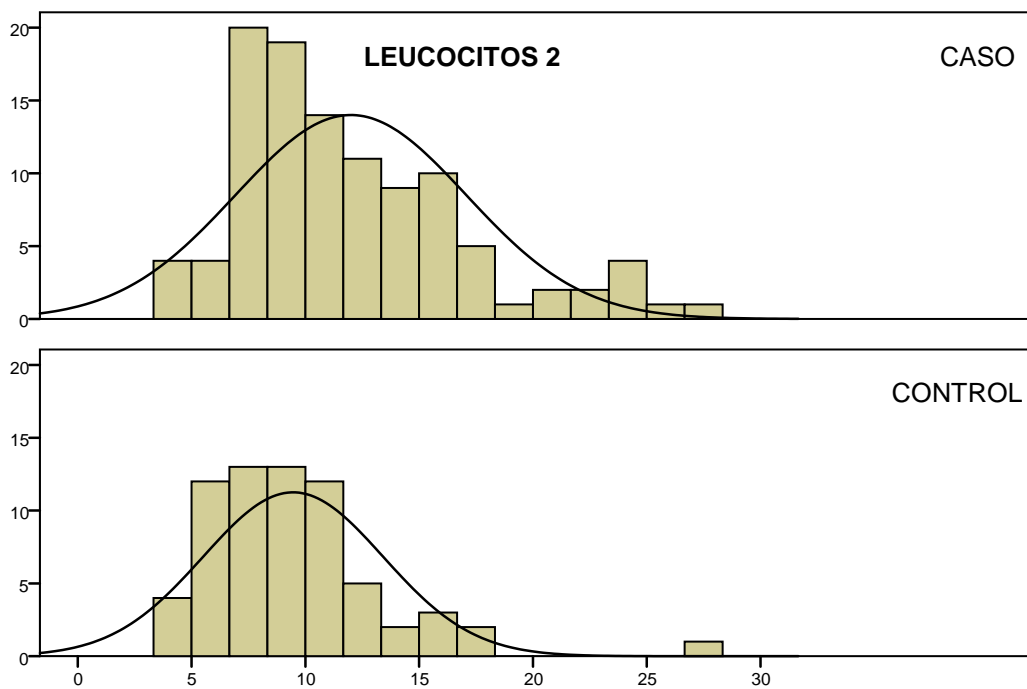


Figura 62
Histograma con curva normal de Leucocitos 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 62) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Leucocitos 2.

60. Características de la población

➤ UREA 2

La muestra de población estudiada (Tabla 74) muestra un valor medio de Urea 2 en mg/dl, para los casos de 46,25 mg/dl y para los controles de 37,61 mg/dl.

Dif. medias: 8,639 (IC 95%: 0,717 -16,560), t-Student: 2,153 p<0,033

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
CASO	107	46,25	37,70	1	243	31,091
CONTROL	67	37,61	38,00	12	78	13,297
Total	174	42,93	38,00	1	243	26,029

Tabla 74
Valor medio de Urea 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

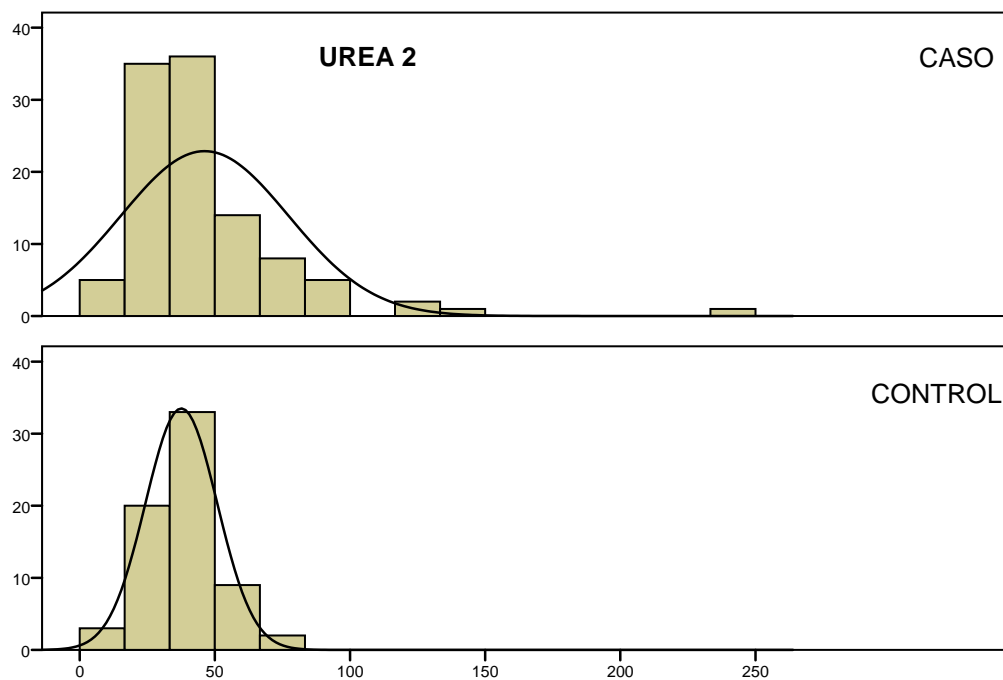


Figura 63
Histograma de valores de Urea 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 63) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Urea 2.

61. Características de la población

➤ CREATININA 2

La muestra de población estudiada (Tabla 75) muestra un valor medio de Creatinina 2 en mg/dl para sujetos casos de 1,10 mg/ dl y de 1,043 mg/dl para sujetos controles.

Dif .medias: 0, 0565 (IC 95%: -0,170 a -0,283), t-Student: 0,491 p<0,624

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	107	1,100	,900	,4	6,3	,8546	,730
CONTROL	67	1,043	,960	,6	3,4	,4958	,246
Total	174	1,078	,920	,4	6,3	,7362	,542

Tabla 75
Valor medio de Creatinina 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

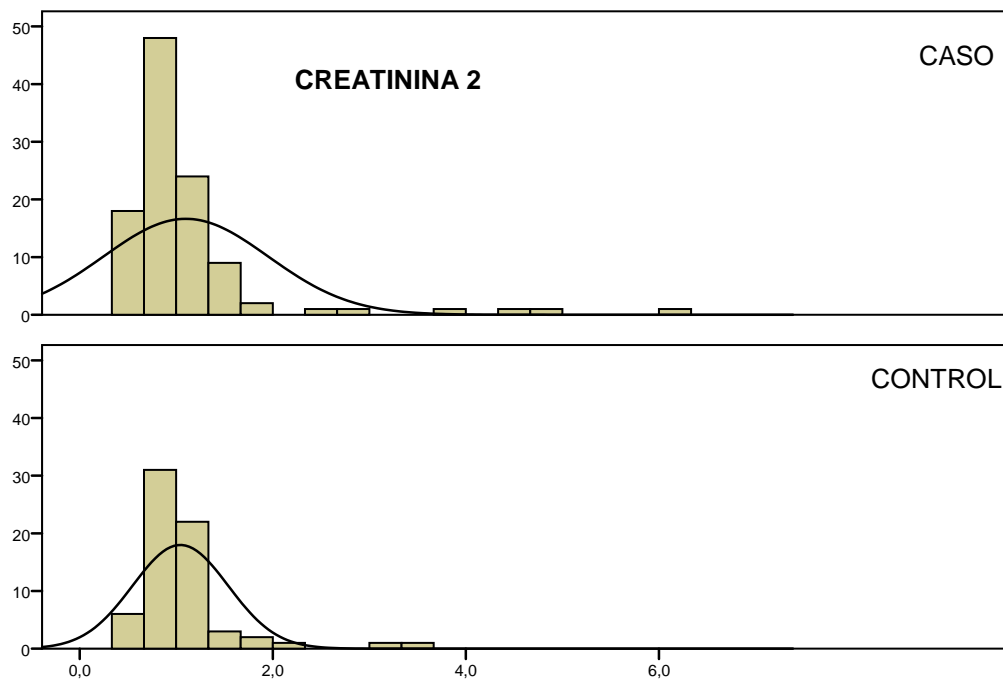


Figura 64
Histograma de valores de Creatinina 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 64) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Creatinina 2.

62. Características de la población

➤ TAS 2

La muestra de población estudiada (Tabla 76) presenta un valor medio de tensión arterial sistólica para los casos de 144,80 mmHg y para los controles de 136,60 mmHg.

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	61	144,80	150,00	104,00	280,00	26,47	700,76
CONTROL	104	136,60	135,00	105,00	190,00	18,20	331,36
Total	165	139,63	140,00	104,00	280,00	21,91	480,24

Tabla 76
Valor medio de Tensión sistólica 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

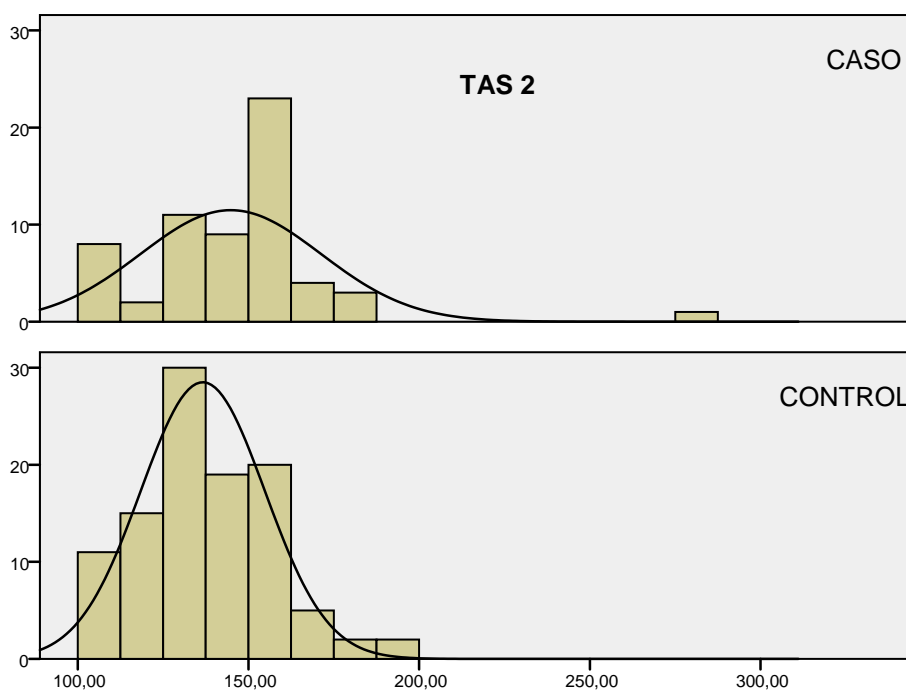


Figura 65
Histograma de Tensión sistólica 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 65) se observa la distribución y frecuencia en los valores de TAS en el segundo ingreso de cada individuo caso y cada sujeto control.

63. Características de la población

➤ TAD 2

La muestra de población estudiada (Tabla 77) presenta un valor medio tensión arterial diastólica en mm Hg de 79,01 mm Hg para casos y de 80,20 mm Hg para controles.

CASO/CONTROL	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.	Varianza
CASO	61	79,01	80,00	55,00	160,00	15,92	253,48
CONTROL	104	80,20	80,00	50,00	180,00	15,80	249,85
Total	165	79,76	80,00	50,00	180,00	15,81	249,98

Tabla 77
Valor medio de Tensión diastólica 2 para casos y controles
Media, mediana, rango y desviación estándar

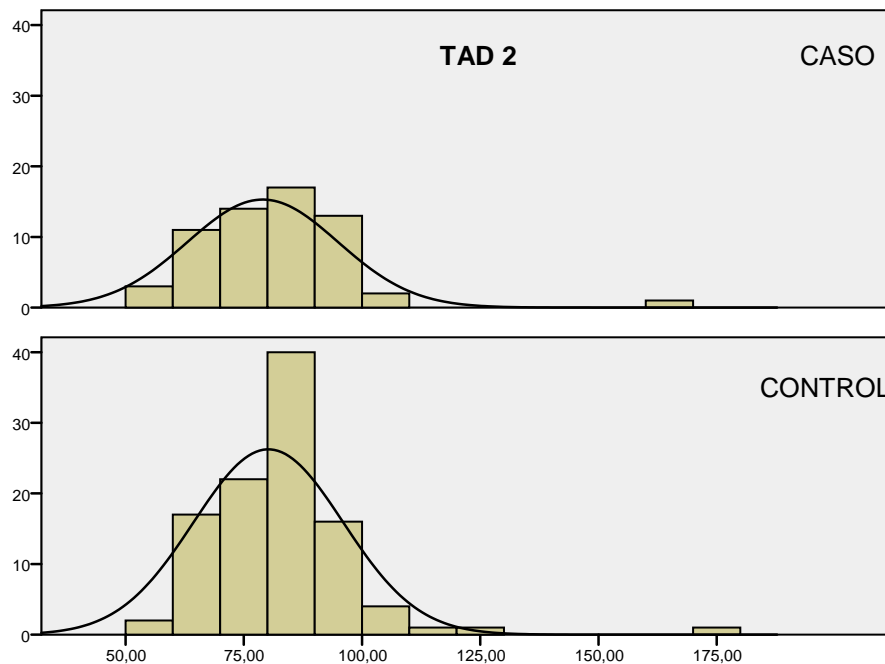


Figura 66
Histograma de Tensión diastólica 2 para casos y controles

En el histograma (Figura 66) se observa la distribución y frecuencia en los valores de Tensión diastólica en el momento 2.

7.3. Contraste de variables

Así, como se refirió en el apartado de metodología, se aplica el contraste de variables con el objetivo de comparar la variable enfermedad con el hábito de fumar y los resultados obtenidos, se describen a continuación.

7.3.1. Análisis secuencial

a) Hábito tabáquico versus enfermedad

Se resumen las patologías asociadas al hábito tabáquico (eje de las X) frente a la distribución de sujetos enfermos y sanos que fumaban, y pacientes enfermos y sanos que no fumaban, (eje de las Y). A continuación se presenta la Odds ratio de prevalencia (por tratarse de un estudio retrospectivo), el nivel de confianza y la significación (Tabla 78).

	EXPUESTOS		NO EXPUESTOS		ODDS-RATIO	IC95%	Sig.
	ENFERM	SANO	ENFERM	SANO			
EPOC	168	70	4	83	49,8	17,57-141,08	0,001
NMN	111	127	3	84	24,47	7,52-79,59	0,001
BQT	201	37	19	68	19,44	10,48-36,06	0,001
TBC	19	219	0	87	0,92	0,886-0,955	0,007
CANCER	77	161	11	76	3,3	1,66-6,57	0,001
ECV	137	101	38	49	1,74	1,06-2,87	0,026
ESD	114	124	28	59	1,93	1,15-3,24	0,011

Tabla 78. Distribución de expuestos y no expuestos al hábito tabáquico según patología

Distribuidos los sujetos de acuerdo con las patologías asociadas y estudiadas en este trabajo de investigación se observa que entre los sujetos expuestos al factor de riesgo estudiado y los pacientes no expuestos, con carácter general, la exposición al hábito fue mucho más frecuente entre quienes padecen enfermedades derivadas del deterioro de la función pulmonar, EPOC, neumonía previa, y bronquitis. Excepto en tuberculosis, enfermedad infecciosa, donde no existe asociación entre patología y exposición al hábito tabáquico.

Destaca, el Odds ratio en EPOC, neumonía, y bronquitis. Se puede observar que los antecedentes de hábito tabáquico fueron 49 veces más frecuentes entre quienes padecían EPOC. Cabe significar que la precisión de la medida presenta un

intervalo de confianza muy amplio; sin embargo, el límite inferior sitúa en 17 veces la mínima estimación para la relación EPOC-CONSUMO DE TABACO. Cuando se compara sujetos fumadores con episodios previos de neumonía y pacientes fumadores con ausencia de dichos episodios, se obtiene un Odds Ratio de 24,47. Se evidencia que esta patología es más frecuente entre quienes fumaban, siendo el nivel de confianza adecuado y el valor de p significativo. En el caso de los episodios previos de bronquitis, atendiendo al Odds Ratio, se observa que es 19,44 veces más frecuente padecer bronquitis entre los fumadores que entre los sujetos que no consumen tabaco, siendo el intervalo de confianza válido y la relación entre tabaco y episodios previos de bronquitis estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En este estudio caso-control y en la población seleccionada ($N = 325$), el tabaco y la afección por tuberculosis no presentan relación ni asociación estadística. Los antecedentes de hábito tabáquico fueron 0,92 veces más frecuentes entre sujetos con episodios previos de tuberculosis, siendo el intervalo de confianza estrecho, por lo tanto poco preciso.

La medida que estima el riesgo relativo indirecto de padecer Cáncer es positiva y con límites de confianza válidos que evidencian una relación consistente y significativa entre dichas variables, siendo $p < 0,001$.

La medida que cuantifica y compara la frecuencia entre expuestos al tabaco y ECV-ESD, es positiva y mayor de uno, existe relación significativa entre dichas variables, aunque comparada con los valores de OR de las otras enfermedades estudiadas no se le atribuye un valor robusto, siendo el intervalo de confianza poco preciso.

b) Número de cigarrillos consumidos versus enfermedad

El contraste de variables referido (Tabla 79) se emplea con la finalidad de averiguar la influencia o efecto de la dosis o cantidad de tabaco diario consumido con el efecto producido en el paciente.

	% EPOC	% NMN	% BQT	% TBC	% CANCER	% ECV	% ESD
NC	4,6%	3,4%	21,8%		12,6%	43,7%	32,2%
↓ 1 PQT	54,3%	25,7%	68,6%		28,6%	42,9%	34,3%
1 A 2 PQT	66,1%	49,6%	82,7%	7,90%	34,6%	60,6%	52,8%
2 A 3 PQT	83,9%	50,0%	93,5%	11,30%	35,5%	62,9%	45,2%
↑ DE 3 PQT	92,9%	57,1%	100,0%	14,30%	7,1%	42,9%	50,0%
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,008	p<0,001	p<0,034	p<0,033

Tabla 79. Distribución del porcentaje de enfermos según cantidad de tabaco consumido (DOSIS-RESPUESTA). NMN: Neumonía, BQT: Bronquitis, TBC: Tuberculosis, ECV: Enfermedad cardiovascular, ESD: Enfermedad del sistema digestivo, PQT: Paquete

Se observa, con carácter general, (Tabla 79) que la cantidad de tabaco consumida aumenta el porcentaje de enfermos con patologías funcionales, excepto para TBC donde no se cumple el fenómeno que Bradford-Hill (1965) define como dosis-respuesta, ni para Cáncer donde se cree que puede existir un sesgo debido a la pérdida de pacientes por fallecimiento de los mismos (Sesgo de supervivencia, Jennicek, 1996).

Destaca el caso de EPOC, donde es un 92,9 % más frecuente la enfermedad en sujetos que han fumado más de tres paquetes de tabaco al día. Así, la enfermedad (EPOC) presenta una relación lineal dosis-respuesta en pacientes que consumen un mayor número de paquetes de tabaco al día.

En otras patologías estudiadas como neumonía o bronquitis, se compara la relación entre su frecuencia de aparición con las dosis de tabaco consumidas por los pacientes, se observa la misma relación lineal y estadísticamente significativa.

Sin embargo, en el caso de episodios de tuberculosis previa, no se observa el fenómeno dosis-respuesta ni están asociados de forma significativa. Algo semejante, en cuanto al fenómeno dosis-respuesta se puede señalar cuando se estudia la relación entre cantidad de tabaco consumida y la frecuencia de aparición de ECV y ESD, pero en estos casos aunque no se puede considerar el efecto dosis-respuesta, es evidente que a mayor número de paquetes de tabaco fumados diariamente mayor porcentaje de enfermos.

Cuando el estudio de la relación se realiza sobre los sujetos que han padecido o padecen cáncer, la relación lineal se muestra truncada presuntamente por la baja de los enfermos, en cualquier caso existe asociación significativa entre dichas variables.

c) Tiempo de consumo versus enfermedad

Otro factor de interés en este estudio es el tiempo de consumo de tabaco (Tabla 80) entre sujetos enfermos y sujetos sanos.

	Media de Años declarados de hábito tabáquico			p<
	Enfermos	Sanos	Dif. Medias e IC 95%	
EPOC	37,15	28,49	8,66 (5,6 a 11,70)	0,001
Neumonía	36,86	32,63	4,22 (1,32 a 7,13)	0,005
Bronquitis	36,19	25,97	10,21 (6,36 a 14,06)	0,001
Tuberculosis	38,21	34,29	3,92 (-1,49 a 9,34)	0,155
Cáncer	36,47	33,71	2,75 (-0,37 a 5,89)	0,084
ECV	34,1	35,28	-1,17 (-4,15 a 1,80)	0,438
ESD	34,72	34,49	0,227 (-2,72 a 3,17)	0,88

Tabla 80. Tiempo reflejado según media de años fumados y enfermedades relacionadas

El fenómeno de tiempo de exposición al factor de riesgo estudiado se manifiesta en casi todas las patologías relacionadas con el consumo de tabaco; a mayor tiempo (años) de consumo de tabaco con más frecuencia se encuentran sujetos enfermos.

Distribuidos los sujetos según las patologías asociadas y la media de años de consumo del factor de riesgo que se analiza, se observa, con carácter general, que la media de años fumados por los sujetos enfermos es mayor que en sujetos sanos, excepto en pacientes cardiovasculares y en ESD.

Destaca en sujetos enfermos de EPOC, neumonía, y bronquitis que las diferencias de los años de consumo son significativas y elevadas, con un intervalo de confianza preciso, por tanto, a mayor tiempo de exposición al hábito tabáquico, mayor frecuencia de presentación de patologías.

En el caso de los valores de tuberculosis previas, cáncer, enfermedad cardiovascular y enfermedad del sistema digestivo, las diferencias entre las medias no son significativas y presentan el intervalo de confianza por debajo de cero.

d) Tipo de tabaco versus enfermedad

Si el factor de riesgo “tabaco negro” se comporta como tal, debe existir mayor porcentaje o proporción de enfermos entre los fumadores de tabaco negro.

En una primera aproximación (Tabla 81) se obtiene la totalidad de sujetos enfermos y sanos según el tipo de tabaco consumido, el análisis se efectúa con el ji cuadrado, por resultar tablas de 2x3.

	TABACO NEGRO		TABACO RUBIO		NO CONSUMO		Sig.
	ENFERMO	SANO	ENFERMO	SANO	ENFERMO	SANO	
EPOC	98	23	68	39	6	91	0,001
NEUMONIA PREVIA	62	59	48	59	4	93	0,001
BRONQUITIS PREVIAS	107	14	87	20	26	71	0,001
TUBERCULOSIS PREVIA	10	111	9	98	0	97	0,014
CANCER	44	77	30	77	14	83	0,001
ENF. CARDIOVASCULAR	77	44	57	50	41	56	0,007
ENF SISTEMA DIGESTIVO	66	55	45	62	31	66	0,003

Tabla 81. Distribución de tipos de tabaco consumidos y enfermedades relacionadas

Distribuidos los sujetos según las patologías o diagnósticos establecidos y comparando los mismos según el tipo de tabaco consumido, se observa que, con carácter general, existen más enfermos entre los consumidores de tabaco negro, excepto en el caso de enfermos cardiovasculares y digestivos donde con mayor asiduidad se observa consumo de tabaco rubio.

Destaca la mayor frecuencia de EPOC, neumonía y bronquitis entre sujetos fumadores de tabaco negro o fermentado, y ausencia de sujetos con tuberculosis entre los no consumidores de tabaco. En el grupo de individuos que no consumían tabaco las enfermedades más frecuentes son ECV, ESD, Bronquitis y Cáncer, en ese orden.

Los consumidores de tabaco negro con mayor frecuencia presentan EPOC comparándolo con sujetos fumadores de tabaco rubio y con sujetos no fumadores. La EPOC es más frecuente entre los consumidores de tabaco negro, que entre los que consumen tabaco rubio o no son fumadores, por lo tanto existe una asociación significativa entre tabaco negro y EPOC, siendo la probabilidad de cometer un error debido al azar de $p < 0,001$.

Respecto a la frecuencia de aparición de las otras patologías estudiadas en la muestra de población y el tipo de tabaco consumido, la tuberculosis y el consumo de tabaco negro no presentan ninguna relación y existe una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular entre los fumadores de tabaco rubio, así como de ESD.

Entre los enfermos de Cáncer, es más frecuente fumar TN en proporción 44 vs 30, siendo el Cáncer más frecuente en nuestra muestra el de pulmón, se puede ir perfilando la relación entre TN y Cáncer.

En una segunda aproximación se seleccionan los sujetos que consumen un determinado tipo de tabaco y se aíslan uno a uno del conjunto de la muestra para obtener tablas de contingencia 2x2 donde se compara esta variable frente a la frecuencia de aparición de patologías asociadas;

- TN vs NC (Tabla 82)
- TR vs NC (Tabla 83)
- TN vs TR (Tabla 84)

En una primera selección se aísla sujetos consumidores de tabaco negro y no consumidores para confrontarlo con las patologías que se estudian (Tabla 82).

	Odds Ratio e IC 95%	p<
EPOC	64,62 (25,17 a 165,88)	0,001
NMN	24,43 (8,44 a 70,69)	0,001
BQT	20,87 (10,20 a 42,69)	0,001
TBC	0,91 (0,87 a 0,96)	0,004
Cáncer	3,38 (1,72 a 6,66)	0,001
ECV	2,39 (1,38 a 4,13)	0,002
ESD	2,55 (1,46 a 4,45)	0,001

Tabla 82. OR entre consumidores de tabaco negro y no consumidores de tabaco (TN vs NC)

Distribuidas las patologías y la razón de desproporción que corresponde a cada una de ellas, se observa, con carácter general, que el riesgo relativo indirecto de padecer EPOC, NMN y BQT se estima elevado y con intervalos de confianza amplios, siendo la probabilidad de error al estimar dicho riesgo inferior a una entre mil estimaciones.

Destaca el valor de OR=64,62 para la EPOC y el tabaco negro con un valor insigne y que detenta un nivel de confianza extenso, así como el valor OR=NULO para tuberculosis por existir un valor vacuo en una de las casillas de la tabla de contingencia.

La estimación del riesgo indirecto para Cáncer, ECV y ESD es también positiva y mayor que uno, con intervalos de confianza mas estrechos pero una significación adecuada.

A continuación se aíslan sujetos consumidores de tabaco rubio y no consumidores para aproximar el análisis y obtener el Odds Ratio (Tabla 83).

	Odds Ratio e IC 95%	p<
EPOC	26,44(10,59 a 66,03)	0,001
NMN	18,91 (6,48 a 55,19)	0,001
BQT	11,87 (6,12 a 23,02)	0,001
TBC	0,916 (0,86 a 0,97)	0,003
Cáncer	2,31 (1,14 a 4,68)	0,018
ECV	1,55 (0,89 a 2,70)	0,116
ESD	1,54 (0,87 a 2,74)	0,136

Tabla 83. OR entre consumidores de tabaco rubio y no consumidores de tabaco (TR vs NC)

Distribuidas las patologías y la razón de desproporción que corresponde a cada una de ellas, se observa, con carácter general, que la frecuencia de aparición de EPOC, NMN y BQT es mayor en individuos fumadores de tabaco rubio que en aquellos que nunca consumieron tabaco. La estimación de dicho riesgo es destacable y con límites de confianza amplios, se puede cometer un error entre mil al atribuir al tabaco rubio asociación con dichas enfermedades.

En el caso de la enfermedad de tuberculosis existe una casilla nula, por lo que no tiene valor estimar el riesgo relativo indirecto, se trata de un relación espúrea.

El valor del Odds Ratio para el Cáncer, es considerable, aunque con un intervalo de confianza ajustado, la estimación es adecuada y significativa.

Para ESD, y ECV es positivo aunque con un intervalo de confianza estrecho que establece la precisión de la medida, la estimación no resulta consistente.

Destaca el elevado valor de OR para EPOC que conserva además unos límites de confianza válidos, se evidencia así la reproductibilidad y consistencia de los resultados obtenidos.

Por último, se seleccionan del global de la población pacientes consumidores de tabaco negro y tabaco rubio aislándolos del conjunto, para obtener la posibilidad de estimar el riesgo relativo indirecto en una tercera aproximación sucesiva.

	Odds Ratio e IC 95%	p<
EPOC	2,44 (1,34 a 4,45)	0,003
NMN	1,29 (0,76 a 2,17)	0,336
BQT	1,75 (0,839 a 3,68)	0,132
TBC	0,981 (0,38 a 2,51)	0,968
Cáncer	1,46 (0,83 a 2,57)	0,180
ECV	1,53 (0,90 a 2,60)	0,113
ESD	1,65 (0,97 a 2,79)	0,060

Tabla 84. OR entre consumidores de TN y consumidores de TR (TN / TR)

Distribuidas las patologías (Tabla 84) y la razón de desproporción que corresponde a cada una de ellas, se observa, con carácter general, la ausencia de asociación consistente ni significativa entre el tipo de tabaco consumido y la frecuencia de aparición de NMN, TBC, ECV, ESD.

Destaca EPOC que obtiene de nuevo en una tercera aproximación sucesiva a la causa, una estimación del riesgo relativo indirecto, positivo, considerable y dentro de unos límites adecuados aunque poco precisos.

7.3.2. Análisis secuencial estratificado

A continuación se precisa un paso más el aislamiento del factor de riesgo objeto de estudio y se recodifica la variable tipo de tabaco en tabaco preferente, agrupando el conjunto de pacientes que fumaban ambos tipos de tabaco, puros, caliqueños u otras variantes en un estrato aparte denominado miscelánea. Se resume a continuación la razón de desproporción obtenida para cada patología y se añade el análisis estratificado para cada grupo de estudio, obteniéndose la Odds ratio cruda que es una estimación más ajustada porque proviene de el análisis de tres estratos comparados de forma separada de la totalidad de sujetos. El aislamiento del factor de riesgo y las aproximaciones sucesivas a la causa son las técnicas analíticas más empleadas en el control de los sesgos de confusión. Los sesgos de confusión son los obtenidos por la interferencia de variables confundentes, que pueden estar asociadas a la causa y distorsionar la interpretación de los resultados, así, obtener en sucesivos análisis resultados similares, se puede interpretar como resultados reproducibles.

El análisis estratificado solo puede emplearse con variables categóricas, como la enfermedad, se resume a continuación cada una de ellas en una tabla;

		O-R	IC 95%	Sig.
EPOC	TN vs NC	88,41	29,39 - 265,95	0,001
	TR vs NC	36,18	12,31 - 106,30	0,001
	TN vs TR	2,44	1,34 - 4,46	0,003
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	8,38	5,85 - 11,99	0,001

Tabla 85. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y EPOC

		O-R	IC 95%	Sig.
BQT	TN vs NC	27,35	12,86-58,15	0,001
	TR vs NC	15,56	7,70-31,46	0,001
	TN vs TR	1,75	0,83-3,68	0,132
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	7,82	5,32-11,50	0,001

Tabla 86. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y BQT

		O-R	IC 95%	Sig.
NMN	TN vs NC	29,42	8,81-98,23	0,001
	TR vs NC	22,78	6,77-76,62	0,001
	TN vs TR	1,29	0,78-2,18	0,336
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	4,085	2,84-5,87	0,001

Tabla 87. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y NMN

Se omite la tabla derivada de la variable tuberculosis por incluir valores nulos que impiden el análisis de forma correcta.

		O-R	IC 95%	Sig.
CANCER	TN vs NC	3,94	1,89-8,21	0,001
	TR vs NC	2,69	1,25-5,75	0,009
	TN vs TR	1,46	0,83-2,57	0,180
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	2,25	1,54-3,27	0,001

Tabla 88. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y CANCER

		O-R	IC 95%	Sig.
ECV	TN vs NC	2,25	1,28-3,96	0,004
	TR vs NC	1,47	0,83-2,60	0,184
	TN vs TR	1,53	0,91-2,60	0,113
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	1,70	1,23-2,33	0,508

Tabla 89. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y ECV

		O-R	IC 95%	Sig.
ESD	TN vs NC	2,52	1,42-4,49	0,001
	TR vs NC	1,52	0,85-2,76	0,158
	TN vs TR	1,65	0,98-2,80	0,060
		O-R CRUDA	IC 95%	Sig.
	ESTRATIFICADO	1,83	1,33-2,53	0,460

Tabla 90. Razón de desproporciones entre tabaco preferente y ESD

Distribuidas las patologías asociadas (Tabla 85-90) y la razón de desproporción que corresponde a cada una de ellas, se observa, con carácter general, la existencia de asociación consistente y significativa entre el tipo de tabaco preferente y la frecuencia de aparición de EPOC, BQT, NMN y Cáncer, excepto para ECV y ESD donde se obtienen resultados diferentes a los obtenidos hasta el momento. Se evidencia la no asociación entre tipo de tabaco preferente y ECV-ESD.

a) N° de PQT- Tabaco preferente (negro vs rubio)- Enfermedades

Se estudia ahora la relación dosis-respuesta entre las patologías y la exposición a diferentes tipos de tabaco (tabaco preferente).

DOSIS	EPOC		NO EPOC	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 1 PQT	8	11	1	12
1 A 2 PQT	48	35	17	23
2 A 3 PQT	37	14	5	3
↑ DE 3 PQT	5	8	0	1
	P<0,038		P<0,044	

Tabla 91. Distribución del porcentaje de enfermos de EPOC según cantidad de tabaco consumido (DOSIS-RESPUESTA) y tipo tabaco (tabaco preferente)

DOSIS	NMN		NO NMN	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 1 PQT	2	7	7	16
1 A 2 PQT	34	29	31	29
2 A 3 PQT	24	6	18	11
↑ DE 3 PQT	2	6	3	3
	P<0,002		P<0,153	

Tabla 92. Distribución del porcentaje de enfermos de NMN según cantidad de tabaco consumido (DOSIS-RESPUESTA) y tabaco preferente

DOSIS	BQT		NO BQT	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 1 PQT	9	14	0	9
1 A 2 PQT	54	47	11	11
2 A 3 PQT	39	17	3	0
↑ DE 3 PQT	5	9		
	P<0,024		P<0,004	

Tabla 93. Distribución del porcentaje de enfermos de BQT según cantidad de tabaco consumido (DOSIS-RESPUESTA) y tabaco preferente

DOSIS	Cáncer		NO Cáncer	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 1 PQT	4	6	5	17
1 A 2 PQT	28	13	37	45
2 A 3 PQT	12	10	30	7
↑ DE 3 PQT	0	1	5	8
	P<0,205		P<0,001	

Tabla 94. Distribución del porcentaje de enfermos de cáncer según cantidad de tabaco consumido (DOSIS-RESPUESTA) y tipo tabaco

La propia condición de exposición que se presentaría en el caso de fumar una cantidad superior a tres paquetes de tabaco acorta la supervivencia y limita la determinación de su peso en un estudio retrospectivo (Jenicek, 1990). Por tanto, se presenta el sesgo de supervivencia entre los enfermos fumadores de más de tres paquetes de tabaco negro, mientras que en un estudio prospectivo, intentar evaluar el resultado de tan elevada exposición al toxico iría en contra de la ética de la práctica clínica.

Las tablas que corresponden a TBC, ECV y ESD se omiten en estas aproximaciones sucesivas debido a que se ha evidenciado en pasos anteriores que el tabaco negro no es factor causal de dichas enfermedades. Seguir analizando en aproximaciones sucesivas a la causa cuando hay evidencias para pensar que no están asociados a ningún nivel ya sea matemático o biológico es circunvalar la hipótesis que se plantea en este trabajo.

b) Tiempo- Tabaco preferente

Se estudia ahora la relación temporal entre las patologías objeto de estudio y la exposición a diferentes tipos de tabaco, se analiza la distribución de enfermos según años declarados de consumo de tabaco negro y consumo de tabaco rubio.

Se pretende averiguar, si el tiempo, en años de consumo es significativo en el daño producido por el factor de riesgo. Se evidencia (Tablas 95-98) que aumenta la frecuencia de aparición de enfermos al aumentar el número de años de exposición al tabaco, de forma superior en el caso del tabaco negro, pero existiendo un sesgo cuando se muestran los resultados posteriores a más de 40 años de consumo, esto es debido tanto al sesgo de supervivencia anteriormente citado como al sesgo producido por el factor económico, resultando complicado encontrar individuos que permitan el elevado gasto que ese consumo supondría.

Se observa una presencia máxima de enfermedad en la categoría de tiempo en años de consumo que se corresponde con 20-40 años de adicción al hábito, disminuyendo la frecuencia observada de enfermos por encima de 40 años de consumo.

TIEMPO	EPOC		NO EPOC	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 20 años	8	11	5	16
20 a 40 años	57	42	14	23
↑ DE 40 años	33	15	4	0
	P<0,001		P<0,015	

Tabla 95. Distribución del porcentaje de tiempo de consumo declarado en enfermos de EPOC y tipo de tabaco

TIEMPO	BQT		NO BQT	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 20 años	9	17	4	10
20 a 40 años	63	55	8	10
↑ DE 40 años	35	15	2	0
	P<0,011		P<0,146	

Tabla 96. Distribución del porcentaje de tiempo de consumo declarado en enfermos de BQT y tipo de tabaco

TIEMPO	NMN		NO NMN	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 20 años	4	8	9	19
20 a 40 años	38	29	33	36
↑ DE 40 años	20	11	17	4
	P<0,180		P<0,003	

Tabla 97. Distribución del porcentaje del tiempo de consumo declarado en enfermos de NMN y tipo de tabaco

TIEMPO	Cáncer		NO Cáncer	
	NEGRO	RUBIO	NEGRO	RUBIO
↓ DE 20 años	4	6	9	21
20 a 40 años	26	19	45	46
↑ DE 40 años	14	5	23	10
	P<0,009		P<0,007	

Tabla 98. Distribución del porcentaje del tiempo de consumo declarado en enfermos de CANCER y tipo de tabaco

7.3.3. Regresión logística binaria multivariante

En este caso, la variable dependiente, de respuesta o eje Y, será la presencia /ausencia de enfermedad, y el eje X, representa la variable explicativa, independiente, o predictora, que en esta investigación es el tabaco negro.

EPOC

Regresión logística EPOC vs TIPO DE TABACO.

En primer lugar, la ausencia de enfermedad se codifica con valor cero, y la presencia de enfermedad con valor uno. En la Tabla 100, se observa la estimación del riesgo de Cox en un modelo predictivo calculado por regresión logística binaria y el intervalo de confianza.

		EPOC		
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
TR	107	36,179	12,31	106,30
TN	121	88,413	29,39	265,95

Tabla 99. Estimación de Cox e intervalo de confianza para EPOC vs Tabaco preferente

Se observa (Tabla 99) que la frecuencia de padecer EPOC entre los consumidores de tabaco negro supera en más del doble a la que caracteriza a los fumadores de tabaco rubio.

Regresión logística EPOC vs TIEMPO CONSUMO

		EPOC		
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NUNCA FUMO	87	1	1	1
↓ DE 20 años	43	16,42	5,09	52,9
20 a 40 años	140	53,73	18,4	156,53
↑ DE 40 años	55	142,28	39,6	511,16

Tabla 100. Estimación de Cox e intervalo de confianza para EPOC vs tiempo de consumo

Se analiza en este caso, (Tabla 100) la variable dependiente EPOC en el eje de las Y, frente a el tiempo de consumo en años (eje X), previamente transformada en variable categórica, con la finalidad de que sea posible realizar la regresión logística binaria multivariante. Destaca que la proporción de enfermos de EPOC aumenta según se incrementa el número de años de consumo de tabaco, alcanzando un OR de 142 en sujetos fumadores durante más de 40 años.

Regresión logística EPOC vs NUMERO DE PAQUETES.

		EPOC		
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
< DE 1 PQT	35	24,64	7,39	82,11
DE 1 A 2 PQT	127	40,53	13,92	117,99
DE 2 A 3 PQT	62	107,90	32,16	361,92
> DE 3 PQT	14	269,75	27,92	2605,67

Tabla 101. Estimación predictiva de Cox e intervalo de confianza

Se representa en la Tabla 101, el número de paquetes consumidos (DOSIS) en el eje de las X frente a la presencia/ausencia de enfermedad de EPOC (RESPUESTA). Destaca, de forma similar a lo que sucedía con el tiempo, que aumenta la proporción de enfermos según se incrementa la dosis de tóxico consumido, en este caso se observa gracias a este modelo predictivo, cual sería el riesgo relativo indirecto en el caso de que los sujetos no hubieran fallecido, o hubieran podido financiar el consumo de tres paquetes de tabaco diario.

CANCER

Regresión logística Cáncer vs TIPO DE TABACO.

CANCER				
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
TR	107	2,69	1,25	5,75
TN	121	3,94	1,89	8,21

Tabla 102. Estimación de Cox e intervalo de confianza

En la tabla 102, se observa los resultados de estimar el riesgo relativo indirecto de padecer Cáncer entre los fumadores de tabaco negro. En este caso la asociación entre tabaco negro y enfermedad no es tan robusta como en el caso de EPOC, pero si existe una relación entre dicha patología y el consumo de tabaco negro.

Regresión logística Cáncer vs TIEMPO CONSUMO

CANCER				
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NUNCA FUMO	87	1	1	1
↓ DE 20 años	43	2,09	0,81	5,40
20 a 40 años	140	3,38	1,63	6,97
↑ DE 40 años	55	4,26	1,85	9,82

Tabla 103. Estimación predictiva de Cox e intervalo de confianza

En la tabla 103, la regresión entre el tiempo en años de consumo de tabaco y padecer cáncer, muestra, de forma general, aumento de enfermos según se incrementa el número de años de hábito tabáquico, sin alcanzar los elevados OR que se obtienen en el caso de la EPOC.

Se evidencia la asociación entre tabaco negro y Cáncer, tanto por los resultados obtenidos en etapas anteriores como los que se derivan de la regresión logística.

Regresión logística Cáncer vs NUMERO DE PAQUETES.

		CANCER		
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
< DE 1 PQT	35	2,76	1,04	7,27
DE 1 A 2 PQT	127	3,66	1,76	7,60
DE 2 A 3 PQT	62	3,80	1,67	8,61
> DE 3 PQT	14	0,53	0,063	4,47

Tabla 104. Estimación de Cox e intervalo de confianza

En este caso (Tabla 104), se observa el mismo fenómeno que se observaba en el caso de EPOC, pero con menor intensidad. La estimación del riesgo relativo indirecto aumenta según se incrementa la dosis de tóxico, existe algún sesgo cuando se consume más de tres PQT diarios.

BRONQUITIS

Regresión logística BQT vs TIPO DE TABACO

		BQT		
		I.C. 95,0% para EXP(B)		
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
TR	107	15,56	7,70	31,46
TN	121	27,35	12,86	58,15

Tabla 105. Estimación predictiva de Cox e intervalo de confianza

En la tabla 105, se observa que el riesgo relativo indirecto (OR Cox) de padecer BQT es superior en consumidores de tabaco negro, de la misma forma que sucedía con EPOC pero con inferior intensidad.

Regresión logística BQT vs TPO CONSUMO

		BQT		
		I.C. 95,0% para EXP(B)		
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NUNCA FUMO	87	1	1	1
↓ DE 20 años	43	5,47	2,47	12,12
20 a 40 años	140	24,25	11,9	49,3
↑ DE 40 años	55	94,84	21,14	425,32

Tabla 106. Estimación predictiva de Cox e intervalo de confianza

Destaca, en la tabla 106, el mismo efecto en el tiempo observado para EPOC, pero en este caso aplicado a la presencia de BQT. En sujetos fumadores más de 40 años la OR Cox se presenta muy elevada.

Regresión logística BQT vs NUMERO DE PAQUETES

		BQT		
			I.C. 95,0% para EXP(B)	
	Sujetos	O-R Cox	Inferior	Superior
NC	87	1	1	1
< DE 1 PQT	35	7,80	3,25	18,75
DE 1 A 2 PQT	127	17,08	8,60	33,90
DE 2 A 3 PQT	62	51,89	16,70	161,24
> DE 3 PQT	14	6E+0,09	0,00	-

Tabla 107. Estimación predictiva de Cox e intervalo de confianza

En este caso (Tabla 107), se presenta un error cuando el consumo de PQT es superior a tres, de forma general y análoga a la ocurrencia de enfermedad respecto de la DOSIS, el riesgo relativo indirecto aumenta según se incrementa la dosis.

8. DISCUSSION

8 .DISCUSION

Con la finalidad de averiguar si existe relación entre el supuesto factor causal (tabaco negro) y la consecuencia estudiada (enfermedades relacionadas), Bradford Hill (1965) sostiene que deben verificarse ciertos criterios o principios:

- asociación estadística (pretende relacionar si se cumple la hipótesis nula con el riesgo relativo)
- dosis-respuesta (cuando la frecuencia de enfermedad aumenta con el nivel de exposición)
- temporalidad (asegurar que el factor de riesgo precede al efecto)
- constancia (contrastar con otras investigaciones)
- especificidad (es más específico cuando para un efecto solo se plantea una etiología)
- plausibilidad biológica (los conocimientos científicos deben explicar el efecto en la salud producido por la causa)
- coherencia (interpretar causa y efecto de forma lógica)
- experimentación (reproducción experimental de la relación causa-efecto)

- analogía (se fundamenta en relaciones causa–efecto establecidas: si un factor de riesgo produce un efecto en la salud, otro similar debería producir el mismo impacto).

Con el propósito de comprobar si el primer criterio tiene base fundada, se diseñan pasos sucesivos de análisis donde el factor causal se va aproximando en comparaciones con tamaño muestral cada vez más reducido. Estos pasos o niveles de demostración deben señalar el factor causal estudiado de forma repetida, si en el análisis no se demostrara asociación estadística en todos los niveles podría tratarse de una asociación espúrea.

El primer nivel analiza la enfermedad frente al hábito tabáquico, se abarca en las primeras fases del análisis todas las enfermedades consideradas en este estudio para posteriormente ir descartando aquellas en las que se obtienen resultados diferentes a los esperados y que por tanto se encuentran lejos de ser consecuencia del factor causal que esta investigación valora (tabaco negro). Se consideran: EPOC, BQT, NMN, Cáncer, ECV y ESD. Los resultados desprenden valores de OR relevantes en el caso de EPOC, BQT, NMN, y Cáncer, siendo para TBC, ECV y ESD poco consistentes.

En el segundo nivel analizado se valora el efecto de la dosis (número de cigarrillos consumidos) frente a la enfermedad, obteniéndose para EPOC, NMN, y BQT una relación lineal dosis-dependiente. En el caso del cáncer esta relación se ve truncada por el denominado sesgo de supervivencia que produce el deceso de los individuos consumidores de más de tres PQT de tabaco diarios, en cualquier caso y para las enfermedades anteriormente citadas la relación entre la dosis y la enfermedad manifiesta una asociación estadísticamente significativa. Al contrario de lo que sucede con TBC, ECV y ESD, donde no se observa la misma relación lineal dosis-dependiente, ni valores de p significativos.

En el tercer nivel se evalúa la temporalidad o efecto que el tiempo de consumo ejerce sobre la frecuencia de aparición de la enfermedad. En el caso de EPOC, NMN, BQT, y Cáncer, las diferencias de medias son positivas y estadísticamente significativas, encontrando con mayor frecuencia sujetos enfermos entre aquellos fumadores que consumieron tabaco durante un mayor número de años. Para TBC, ECV y ESD, las diferencias de medias no son significativas. En este sentido, se debe comentar o precisar el citado por algunos autores como sesgo de recuerdo, que puede influenciar el juicio que el sujeto presenta sobre su propio consumo y que puede ver

disminuido o aumentado el número de años de consumo, con la intención de disminuir en lo posible el efecto que este sesgo pudiera producir en la muestra analizada en esta investigación, se emplean herramientas de control de sesgos, como la aleatorización, la restricción, el emparejamiento, la estratificación y la estandarización.

Una vez evaluados estos tres niveles, se procede a comparar el tipo de tabaco frente a la enfermedad siguiendo el mismo protocolo realizado hasta el momento, en una primera aproximación sucesiva a la causa. Distribuidos los sujetos según patologías establecidas, se observa, con carácter general, una mayor frecuencia de enfermos entre aquellos individuos que consumen tabaco negro. En el caso de EPOC, NMN, BQT, y Cáncer, la prueba de ji cuadrado es significativa, existiendo por tanto asociación entre consumo de tabaco negro y las patologías mencionadas, no sucediendo lo mismo para TBC, ECV, y ESD. Con la finalidad de obtener tablas 2x2 y de ellas medidas capaces de estimar el riesgo relativo indirecto de la enfermedad, se realiza una segunda aproximación sucesiva, aislando un conjunto de casos del total de la muestra, para ir comparándolos uno a uno, se obtienen por tanto tablas con OR e IC 95% sobre TN vs NC, TR vs NC, TN vs TR. En la primera comparación (Tabla 82), se observa para las enfermedades de EPOC, BQT, NMN y Cáncer, OR elevadas y significativas, así, la frecuencia de enfermos (de EPOC, BQT, NMN y Cáncer) entre quienes consumen tabaco negro se presenta muy superior a la presencia o riesgo relativo indirecto de patología asociada entre quienes nunca consumieron tabaco. En la siguiente tabla (Tabla 83), donde se compara TR vs NC, se advierten resultados similares a los anteriores pero con valores de riesgo relativo indirecto no tan encumbrados como en el caso del tabaco negro (EPOC: 26,44 frente a 64,62) y además, entre las mismas enfermedades que se citaban anteriormente. Por último, en la tabla que finaliza esta secuencia parcial de análisis (Tabla 84) donde se contrasta TN vs TR frente a enfermedad, se percibe una disminución drástica de las OR y sus intervalos de confianza, no existiendo asociación consistente ni coherente para las enfermedades de TBC, ECV, ESD. Se observan valores estadísticamente significativos para EPOC, BQT y Cáncer.

A continuación, se avanza en la aproximación secuencial a la causa, y se recodifica la variable tipo de tabaco en tabaco preferente, agrupando el conjunto de pacientes que consumían ambos tipos de tabaco u otras variantes en un grupo aparte denominado miscelánea, disminuyendo el tamaño muestral y aislando el factor que se investiga a otro escalón sucesivo. Se realiza el mismo análisis comparativo entre TN vs NC, TR vs NC, y TN vs TR, y se incorpora al mismo tiempo, un análisis

estratificado, obteniéndose una OR cruda, como estimación mas ajustada, al tratarse de tres estratos comparados de formas separada de la totalidad de sujetos. El producto de esta secuencia analítica (Tablas 85-90), desprende resultados similares a los comentados anteriormente, así, se advierten asociaciones estadísticamente significativas entre tabaco negro y el riesgo relativo indirecto de padecer EPOC, BQT, NMN, y Cáncer, evidenciando la falta de asociación entre tabaco negro y TBC, ECV, y ESD. Por lo tanto, se omite en adelante el análisis de las enfermedades de TBC, ECV, y ESD, por descartarse definitivamente la supuesta relación inicialmente planteada.

Se evalúa de nuevo el efecto de la dosis o número de paquetes consumidos, con la variable anteriormente recodificada "tabaco preferente". Se evidencia (Tablas 91-94), la relación entre el tabaco negro y la presencia de mayor proporción de enfermos de EPOC, NMN, BQT y Cáncer, además, esta relación aumenta conforme se incrementa la dosis de tabaco consumido. La propia condición de exposición, que se corresponde con el consumo de más de tres PQT de tabaco diario acorta la supervivencia de tal forma que resulta imposible determinar su peso en un estudio retrospectivo. Existe dos formas de escrutinio, una la realizada en el actual estamento y otra, mediante la elaboración de un modelo predictivo que se ajuste a la nube de datos obtenidos cuya formula matemática resuelve la imposibilidad práctica que se plantea. En un estudio prospectivo, el análisis de la dosis a estos niveles iría en contra de la ética de la práctica clínica.

Se valora el efecto del tiempo respecto del tabaco preferente. Los resultados establecen relaciones significativas, una vez más, entre tabaco negro y la frecuencia de padecer enfermedades asociadas (EPOC, BQT, y Cáncer), siendo además este riesgo más elevado cuanto mayor es el tiempo en años de hábito tabáquico. Cabe citar de nuevo:

- el sesgo de supervivencia

- el sesgo de recuerdo, por el cual los fumadores recuerdan los años de consumo en periodos comprendidos en las decenas

- el sesgo de dinero, por el cual es mucho más complicado encontrar un consumidor que se permita el cuantioso gasto que tres PQT de tabaco suponen, si se compara con el precio de dos, y cuanto menos con el precio de un solo paquete de tabaco diario.

El tabaco negro, por tanto se asocia a EPOC, BQT, y Cáncer según los resultados obtenidos tras el análisis secuencial.

A continuación, se realiza un modelo matemático predictivo que describe mediante una ecuación el comportamiento al que se ajustan los valores obtenidos. Este modelo se obtiene mediante regresión logística y, aparte de resumir la relación, permite realizar predicciones de los valores que toma una de las dos variables (la que se asume como variable de respuesta, dependiente o Y, a partir de los valores de la otra variable explicativa, independiente, o predictora, correspondiente al eje X). Se emplea este análisis en las enfermedades en las que su exploración anterior ha resultado significativa. Se analizan EPOC, Cáncer, y BQT, en el eje de las Y frente a tabaco preferente en el eje de las X.

En el estudio de EPOC vs Tipo de tabaco o tabaco preferente, se obtiene una vez más un elevado riesgo relativo indirecto de Cox para tabaco negro, concretamente de 88,41(Tabla 99) con un amplio límite de confianza, que aporta precisión a la medida. Cuando la variable analizada es el tiempo vuelve a obtenerse OR de Cox insignes y precisas, sobre todo a mayor tiempo en años de consumo. En el caso de la regresión logística según el número de PQT consumidos, la exponencial de β de la ecuación matemática ajustada a nuestros datos, que se equipara al riesgo de Cox, establece valores ascendentes y graduales según se incrementa la dosis. Se observa un efecto Dosis-Dependiente prototipo.

Atendiendo a la patología de Cáncer, se observa frente al tipo de tabaco la existencia de asociación, aunque no sea tan robusta como en el caso de la enfermedad de EPOC, ya que presenta estimaciones de Cox adecuadas y con intervalos de confianza correctos. Si se efectúa la regresión logística, considerando el tiempo en años de consumo en el eje de las X, los valores de estimación de Cox presentan valores ascendentes según se incrementan los años de consumo, de forma similar a lo que sucede cuando del número de paquetes se trata.

En el caso de la enfermedad de BQT, se obtienen resultados análogos a los obtenidos hasta ahora, siendo estimaciones relativas indirectas, positivas, adecuadas, y consistentes.

Se debe considerar un análisis crítico de los resultados obtenidos. Un investigador riguroso debe buscar evidencias para afirmar su hipótesis pese a obtener asociación estadística significativa, que dependiendo del contexto en que se estudia

puede acarrear errores debidos al proceso denominado como “la telaraña de la causalidad” (Haynes, 1986). Los científicos buscan el mecanismo patogénico subyacente a la enfermedad mediante el enfoque de la relación causa-efecto, sin embargo, la enfermedad usualmente es determinada por causas menos específicas, conductuales, genéticas o ambientales, de forma general vendría a ser el “origen de la enfermedad” y este debería ser evaluado por estudiosos en epidemiología. Por ello dilucidar la causalidad del tabaco negro en la génesis de la enfermedad es complicado debido a que no todas las asociaciones son causales.

Recordando la hipótesis inicial de este estudio **“la existencia de una estrecha relación entre el tabaco negro y el riesgo de sufrir algunas patologías del aparato respiratorio ligadas directamente al tabaquismo, como EPOC y enfermedad respiratoria aguda”** y teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se evidencia:

-que el tabaco negro en todos los casos precede a la enfermedad.

-que la fuerza de la asociación es mayor en todos los casos para la enfermedad de EPOC, por ello donde en un primer ensayo se evaluó el efecto de tabaco negro en la Salud, se centran ahora los análisis en la enfermedad que mayor asociación a demostrado para dilucidar causalidad.

-que a mayor exposición al consumo de tabaco negro mayor proporción de enfermos de EPOC.

-que la reducción de la exposición se asocia a reversibilidad de la enfermedad.

-que existe consistencia, debido a que otros investigadores observaron en circunstancias diferentes la relación tabaco negro-enfermedad. (Véase introducción).

-que es plausible científicamente que el tabaco negro, de características irritativas, favorezca la enfermedad de EPOC.

-que cumple el criterio de analogía, por el cual se han establecido en otros casos relaciones causa-efecto similares, siendo el tabaco ampliamente investigado en este sentido.

-y por último, el criterio de especificidad, confirma tabaco negro y EPOC, frente a la ausencia de especificidad cuando de cigarrillos en general se refiere.

El contraste estadístico evalúa la relación binaria de las variables predictoras y de resultado, se concluye la diferente importancia e influencia de unas en otras según el grupo de variables referidas. En el apartado de Resultados se analizan las características de la población seleccionada, existiendo tres grupos de variables:

- aquellas que hacen referencia a características antropométricas
- otras que aluden a la relación enfermedad y tabaco negro
- y por último las que informan sobre el estado de salud del paciente estudiado.

En referencia a aquellas que informan de características antropométricas, se puede comentar que la edad al primer ingreso de los individuos casos seleccionados es mayor que la edad de los sujetos controles, con una diferencia de medias significativa, es decir, los sujetos enfermos ingresan prematuramente aun cumpliendo el criterio de emparejamiento. El análisis del género en la muestra estudiada presenta resultados análogos a la bibliografía existente, siendo la enfermedad de EPOC mucho más frecuente en varones. En cuanto al peso declarado por el paciente, no se observan diferencias significativas que evaluar, al igual que sucede en el análisis de la talla declarada. Sin embargo, el valor de peso medio en el primer ingreso en enfermos de EPOC si presenta diferencias respecto del peso medio en sujetos controles, así, dichos sujetos poseen un peso inferior al que caracteriza a los controles. Respecto a la talla en el primer ingreso, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. En el segundo ingreso, la talla tampoco merece mención especial, y el valor de peso vuelve a obtenerse inferior para los casos. Respecto a las profesiones ejercidas por la población estudiada no se observa ninguna característica destacable que pudiera indicarnos alguna relación con el tabaco negro, presenta una distribución muy heterogénea.

Se trata a continuación las variables que hacen referencia al estado de salud del sujeto, siendo destacable la presencia mayoritaria de tabaquismo entre los enfermos, además se obtienen mayor proporción de enfermos entre quienes consumen tabaco negro. Respecto al tiempo de consumo, se observa (Tabla 26) que la media de años de consumo declarado es muy superior en individuos casos respecto de sujetos controles, la diferencias de medias es significativa con un adecuado intervalo de confianza. La dosis de tabaco consumida también presenta diferencias significativas (Tabla 27). La edad de consumo del primer cigarro no descubre ninguna característica destacable. Las marcas más consumidas son Ducados y Fortuna, con

un porcentaje válido de 44,54 y 19,75 respectivamente. Destaca, que los sujetos casos permanecieron menos tiempo sin fumar, es decir, que están expuestos más tiempo al factor causal (Tabaco negro). En cuanto a los valores de presiones parciales de dióxido de carbono y oxígeno en sangre arterial se observan diferencias significativas entre ambos grupos, siendo coherente que los casos presenten presiones parciales de dióxido de carbono mayores que los valores normales y presiones parciales de oxígeno inferiores al valor habitual en sujetos sanos. Los valores obtenidos para el segundo ingreso no se tienen en cuenta, debido al reducido número de muestras analizadas. El valor de FEV₁ Medido en sujetos casos es inferior a los sujetos que no manifiestan patología pulmonar, aunque el reducido tamaño de muestra no permite evaluar rigurosamente estos datos. En cuanto al tiempo de estancia, comentar que los individuos casos permanecen un número mayor de días ingresados. La distribución de enfermedades padecidas por la muestra de población estudiada se observa en las Figuras 36-43, siendo mayoritarias EPOC, BQT, NMN, Cáncer y ESD.

Para finalizar y respecto a las características del hemograma, únicamente se exponen aquellos rasgos destacados o que se alejan de la normalidad. Se observa, poliglobulia en sujetos enfermos de EPOC (mayor numero de hematíes) y leucocitosis (presencia de signos específicos de inflamación).

9. CONCLUSIONES

9 .CONCLUSIONES

La hipótesis desde la que se desarrolló la investigación partía de la premisa de “la existencia de una estrecha relación entre tabaco negro y el riesgo de padecer algunas patologías del aparato respiratorio ligadas directamente al tabaquismo, como EPOC y enfermedad respiratoria aguda (BQT)”.

De forma secundaria, se planteaba si el tipo de tabaco consumido podía influir sobre las patologías que se presentan derivadas indirectamente del tabaquismo (ECV, ESD, Cáncer).

Transcurrido el estudio y habiéndose empleado las herramientas disponibles en cuanto al análisis epidemiológico se refiere, se concluye respecto al primer bloque donde se analizaban características antropométricas e identificativas de los sujetos (edad, sexo, peso, talla, profesión);

1. La edad media de los individuos casos (enfermos de EPOC) se presenta a edades más tempranas que los sujetos controles.
2. Respecto al sexo, La EPOC y BQT, es más frecuente en varones que en mujeres.
3. Los sujetos casos presentan por lo general pesos inferiores a los individuos controles.

4. La talla no presenta variaciones significativas entre sujetos casos y controles.
5. Las profesiones más frecuentes en la muestra de población estudiada son; albañiles, parados, conductores, pensionistas, soldadores y amas de casa, no existiendo relación aparente entre dichas profesiones y el consumo de tabaco negro y/ o la presencia de enfermedad.

Respecto al segundo bloque de estudio (Epígrafe 7.2.2. Características sobre el consumo de tabaco) se concluye;

6. Los sujetos casos (enfermos de EPOC) son principalmente consumidores de tabaco (73.2 % frente a 26.8% no consumidores).
7. Los sujetos enfermos de EPOC consumen preferentemente tabaco negro respecto a los que se declaran consumidores de tabaco rubio (37.2% frente a 32.9% respectivamente).
8. Los enfermos de EPOC consumen tabaco durante más años, y un mayor número de paquetes diarios.
9. La marca más consumida es Ducados (entre los enfermos de EPOC).
10. Los sujetos casos permanecen sin fumar durante los periodos de abandono menos tiempo que los sujetos controles.
11. Los enfermos de EPOC permanecen ingresados por periodos de tiempo superiores a los sujetos controles.
12. Los pacientes casos presentan en los valores de hemograma: poliglobulia y aumento leucocitos (inflamación).

Atendiendo a las características sobre el estado de salud de los sujetos se contemplan enfermedades relacionadas directamente con el hábito de fumar (EPOC, BQT, NMN, TBC) y aquellas vinculadas indirectamente (Cáncer, ECV, ESD);

13. La mayoría de sujetos casos presentó asociada a la enfermedad de EPOC episodios de BQT y NMN.

14. El tabaco negro se encuentra asociado estadísticamente a EPOC, BQT, y Cáncer.
15. La TBC no presenta asociación ni relación con el tabaco negro.
16. Atendiendo a los criterios de Bradford Hill, se acepta que el tabaco negro sea factor causal de EPOC, BQT y Cáncer.
17. Existe alguna relación entre tabaco negro y ECV, ESD, no siendo significativa.
18. La fuerza de la asociación en el caso de EPOC es mucho mayor que en el caso de BQT y Cáncer.
19. La asociación entre tabaco y ECV/ ESD es extensamente evidenciada por otros autores, por el contrario el tabaco negro no se encuentra asociado a dichas enfermedades

El tabaco fermentado, tabaco negro, aparece en este estudio como el principal factor asociado a EPOC, más allá de toda duda razonable. La fuerza con que se ha establecido la relación tabaco negro/ EPOC; la abrumadora relación entre el tiempo de consumo y el resultado final de enfermedad funcional pulmonar y estructural; la relación dosis-respuesta sostenida a pesar de la reducción muestral al aplicar las restricciones de precisión y selección, aportan la evidencia, de que el tabaco negro, constituye el principal factor causal de EPOC, BQT, y Cáncer de Pulmón entre sus consumidores. Colaboran a esta conclusión la plausibilidad biológica relacionada con el elevado número de sustancias derivadas de la fermentación, la concordancia con multitud de estudios, precedentes sobre el consumo de tabaco, y especialmente, la consistente relación entre la ausencia de hábito de fumar y el reducido impacto de las patologías estudiadas así como el prolongado periodo sin necesidad de cuidados médicos en los no fumadores.

10. BIBLIOGRAFIA

10 .BIBLIOGRAFIA

Abolhassani M, *et al.* Carbon dioxide inhalation causes pulmonary inflammation. *Am J Physiol Lung.* 2009; 296(4):657-65.

Alexandre M, *et al.* Tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone initiates and enhances pancreatitis responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*2012; 303(6):G696-704.

Allain YM, Roche N, Huchon G. Atmospheric air pollution: a risk factor for COPD? *Rev Mal Respir.*2010; 27(4):349-363.

Alonso-Gordo, JM. Tabaco y cáncer. Libro blanco de prevención del tabaquismo. Ed Becoña. Barcelona: Glosa Ediciones; 1998. pp 57-78.

Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.*2001; 37: 269-278.

Al Ali R, *et al.* A comparative study of systemic carcinogen exposure in waterpipe smokers, cigarette smokers and non-smokers. *Tob Control.*2013; 10:1136.

American Thoracic Society. Standard for de diagnosis and care of patients whit chronic obstructive pulmonar disease. *Am J respir Crit Care Med.*2004; 15:S77-S121.

Amigo H, Erazo M, Oyarzun M, Bello S, Peruga A. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease: attributable risk determination. *Rev Med Chile*.2006; 134(10):1275-1282.

Ancochea J, et al. Estudio EPI-SCAN: Resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*.2011; 45(1):41-47.

Antoñanzas F, et al. Costes directos e indirectos del Cáncer en España. Cuadernos Económicos de ICE N 72.2006 pp 284-299.

APG III. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2009; 161 pp 105–121.

Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO. *Med Clin*. 2000; 120(6): 608-612.

Austoni E, Mirone V, Parazzini F, et al. Smoking as a risk factor for erectile dysfunction: data from the Andrology Prevention Weeks 2001–2002. A study of the Italian Society of Andrology (S.I.A.) *European Urology*.2005; 48(5):810–818.

Baena Diez JM, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(4):367-73.

Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tobacco Induced Diseases*. 2008; 4(12): 1-10.

Bakhshee M, Naderi HR, Ghazvini K, Sotoudeh K, Amali A, Ashtiani SJ. Passive smoking and nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in daycare children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.2012; 269(4):1127-32.

Bánegas-Bánegas, JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión y Riesgo Vascular*.2005; 22(9):353-362.

Bánegas JR, Villar F, Gracianini A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardíaca en España. *Rev Esp Cardiol*.2006; 6(7):3G-12G.

Barbara C, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevalence in Lisbon, Portugal: The Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Rev Port Pneumol*.2013; 19(3):96-105.

Barberá JA, Peces-Barba G, Agusti AGN, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López-Varela V, Montemayor T. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*.2008; 44(5): 271-81.

Barnes, JP. Mechanism in COPD: differences from asthma. *Chest*.2000; 117(2): 10S-4S.

Barnes, JP. Medical progress: chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*.2003; 343:269-80.

Bartechi CE, Mackenzie TD, Shrier RW. The human cost of tobacco. *New England Journal of Med* .1994; 330(14): 975-980.

Bastida JL, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. Costes socio-económicos de ECV y cáncer en las islas canarias en el año1998. *Gaceta Sanitaria*.2003; 17(3):445-7.

Basu S, S Tuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modelling analysis. *BMJ*.2011; 4; 343: d5506.

Berdonces i Serra, JL. Gran enciclopedia de las plantas medicinales. El Dioscórides del tercer milenio. Ed. Tikal, Madrid. 1996 pp 899-901.

Bernard –Krief. Gabinete de estudios Sociológicos. Impacto social y económico e la EPOC en España. Madrid: Zambon; SEPAR .1994.

Besaratinia A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *Faseb J*.2013; 27(6):2090-100.

Betomeu V, Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl*.2008; 8(E): 2-9.

Bi X, *et al*. Gas- and particulate-phase specific tracer and toxic organic compounds in environmental tobacco smoke. *Chemosphere*.2005; 61 (10):1512-22.

Bland JM, Altman DG. The odds ratio. Statistics notes *.Br Med J*.2000; 320(7247): 1468.

Borgerding, MF. The chemical composition of smokeless tobacco: a survey of products sold in the United States in 2006 and 2007. *Reg Tox Pharm*.2013; 64(3): 367-87.

Bousquets J, *et al*. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010; pp 472-528.

Boyle, P. The hazards of passive-and active-smoking. *N. Eng. J. Med.*1993; 328(23):1708-9.

Bradford Hill, A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.*1965; 58: 295-300.

Braisch U, Meyer M, Radespiel-Troger M. Risk of tobacco-related multiple primary cancers in Bavaria, *BMC Cancer.* 2012; 12:250.

Brandt-Rauf PW, *et al.* Plastics and carcinogenesis: The example of vinyl chloride. *J Carcinog.*2012; 11(1): 5-11.

Bruneton J. Farmacognosia. Ed. Acribia, Zaragoza. 2001. pp 859-862.

Bryant MS, *et al.* Hemoglobin adducts of aromatic amines: associations with smoking status and type of tobacco. *Proc Natl Acad Sci U S A.*1988; 85(24) pp 9788–9791.

Burns DM. Tabaco e Saúde. En: Wyngaarden, JB, Smith LH Jr. Cecil Tratado de Medicina Interna. 18 Ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 1990.pp 32-6.

Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med.* 1969; 280(8):397-404.

Cabanes A, *et al.* Cancer Mortality trends in Spain: 1980-2007. *Anal of Oncology.*2010; 21(9):14-20.

Canova C, *et al.* Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy. *Tumori.*2010; 96(1): 1-10.

Capelastegui A, *et al.* Evaluación de la práctica clínica en los pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad durante un período de 4 años. *Arch Bronconeumol.*2006; 42: 283-9.

Cardozo DM, *et al.* Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among adolescents. *J Med Microbiol.* 2008; 57(Pt 2):185-9.

Carpagnano GE, *et al.* Increased inflammatory markers in the exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Eur Respir J.*2004; 125 (1): 22-6.

Casado A, García Calvo M, Pérez A, Rodríguez M. Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. *Arch Bronconeumol.*2002; 42(6):283-9.

Cecere LM, *et al.* Smoking cessation and the risk of hospitalization for pneumonia. *Respir Med.* 2010; 106(7): 1055-62.

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. 2009. Disponible:http://www.lamoncloa.gob.es/ServiciosdePrensa/NotasPrensa/MS/2009/ntpr20091006_SNS.htm

Chen KM, *et al.* Mechanisms of oral carcinogenesis induced by dibenzo[a,l]pyrene: an environmental pollutant and a tobacco smoke constituent. *Int J Cancer.* 2013; 133(6):1300-9.

Chilmonczyc BA, Salmón LM, Megahtlin KM, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N. Eng. J. Med.* 1993; 328:1665-1669.

Clavel J, Cordier S, Boccon-Gilbod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer.* 1989; 44:605-610.

Corey KE, Chalasani N. Management of Dyslipidemia as a Cardiovascular Risk Factor in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 17(13): S1542-3565.

Cryer PE, *et al.* Nor epinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N England. J Med.* 1976; 9(295): 573-7.

D'Avanzo B, Negri E, La Vecchia C, *et al.* Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur J Cancer.* 1990; 26:714-718.

De Cesaris R, *et al.* Effects of cigarette smoking on blood pressure and heart rate. *J Hypertens.* 1991; 9(suppl 6):122-123.

De Stefani E, *et al.* Black tobacco, mate and bladder cancer. A case-control study from Uruguay. *Cancer.* 1991; 67: 536-540.

Derry MM, *et al.* Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Front Oncol.* 2012; 3-119.

Díaz-Rubio, M. II Reunión científica Conjunta con la Academia Nacional de Medicina de Brasil: "El reflujo gastroesofágico en España". Consideraciones sobre el dolor torácico de origen esofágico. Real Academia Nacional de Medicina. 2004; Disponible en: <http://www.ranm.es/academicos/academicos-de-numero/87-excmo-sr-d-manuel-diaz-rubio-garcia.html?showall=&start=1>

Díez, JDM. Manual de Neumología Clínica. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2009. pp 30-65.

Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Br med J.*1964; 30(1):5395:1399–1410.

Doll, R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull.*1996; 52(1): 35-49.

Drossman, DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.*2006; 130(5):1377-90.

Egiebor E, *et al.* The kinetic signature of toxicity of four heavy metals and their mixtures on MCF7 breast cancer cell line. *Int J Environ Res.*2013; (10): 5209-20.

Eltom S, Stevenson C, Birrell MA. Cigarette smoke exposure as a model of inflammation associated with COPD. *Curr Protoc Pharmacol.*2013; 5(5): 20-24.

Estapé J, *et al.* Tabaco y cáncer. Tratado sobre tabaquismo. *Med Clín.*1987 ;(1):147-154.

Fang C, Siew LQ, Corrián CJ, Ying S. The role of thymic stromal lymphopoietin in allergic inflammation and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Immunol Ther Exp.*2010; 58(2):81-90.

Fernberg P, *et al.* Tobacco use, body mass index, and the risk of leukaemia and multiple myeloma: a nationwide study in Sweden. *Cancer Res.* 2007; 67: 5983-5986.

Ferris J, Berbel O, Alonso-López J, García J, Ortega JA. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(9):579-86.

Fielding JE, Husten CG, Eriksen MP. Tobacco: health effects and control. In: Maxcy KF, Rosenau MJ, Last JM, Wallace RB, Doebbling BN (eds.). *Public Health and Preventive Medicine.* New York: McGraw-Hill; 1998. pp 817-845.

Fletcher RH, Suzanne W, Fletcher PhD, Edward H, Wagner. *Epidemiología clínica: aspectos fundamentales.* 2ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 1998. pp 220-308.

Font Quer, P. *El dioscórides renovado.* Ed. Labor. Barcelona: ediciones; 1981. pp 598-605.

Ford ES, *et al.* Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest.*2013; 144(1):284-305.

Gambhir HS, Kaushik RM, Kaushik R, Sindhwani G. Tobacco smoking-associated risk for tuberculosis: a case-control study. *Int Health.*2010; 2(3):216-22.

Gan WQ, *et al.* Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J of Respiratory and Crit C Med.* 2013; 187(7):721-727.

Gavín MO, *et al.* Tuberculosis en la Comunidad de Madrid. Incidencia en personas extranjeras y Españolas durante 1996-2004. *Rev Esp Salud Pub.*2007; 81: 597-604.

Gerhardt U, Hans U, Hohage H. Influence of smoking on baroreceptor function: 24 h measurement. *J Hypertens.*1999; 17(7):941-6.

Gershon AS, Hwee J, Croxford R, Aaron SD, To T. Patient and physician factors associated with pulmonary function testing for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a population study. *Chest.* 2013; 13(10):13-0790.

Gil R, Bello S. Lanzamiento de GOLD en Chile. *Rev Med Chile* 2002, 18(2): 61-81.

Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization. Edited by WHO. 2011. pp 38-54. ISBN 978 92 4 156437 3.

Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2010.pp 9-33. ISBN 978 92 4 156422 9.

Godbert B, Wissler MP, Vignaud JM. Desquamative interstitial pneumonia: an analytic review with an emphasis on aetiology. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(128): 117-23.

González J, Lisboa C. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Temas de Medicina Interna. 2001. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/epoc.html>.

Grassi G, *et al.* Mechanisms responsible for the sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.*1994; 90(1): 248-53.

Grigg J, *et al.* Cigarette smoke and platelet-activating factor receptor dependent adhesion of *Streptococcus pneumoniae* to lower airway cells. *Thorax.*2012; 67(10):908-13.

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC SEPAR ALAT-ULASTER. Sociedad Española de Asociación Latinoamericana de Neumología y Cirugía Torácica. Disponible en: http://issuu.com/separ/docs/guia_epoc_2009_separ. Mayo de 2009 Consultado: 11/11/2013.

Hansel, *et al.* In-home air pollution is linked to respiratory morbidity in former smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(10):1085-90.

Hayman, JL. Investigación y Educación.Barcelona: Paidós;1974 pp 60.

Haynes RB, McKibbon KA,Fitzgerald D, Guyatt GH, Walker CJ, Sackett DL. How to keep up with medical literature. Why try to keep up and how to get started. *Ann Intern Med.*1986;105 (1):149-153.

Hill, C. Cancer prevention and screening. *Bull Cancer*. 2013; 100 (6):547-54.

Hsu, S.A Clinician's Guide to the ABCs of Cardiovascular Disease Prevention: The Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease and American College of Cardiology Cardiosource Approach to the Million Hearts Initiative. *Clin Cardiol*.2013; 36(7): 383-93.

Hugg TT, *et al*. Parental smoking behaviour and effects of tobacco smoke on childrens health in Finland and Russia. *Eur J Public Health*. 2008; 18(1): 55-62.

Huttunen R, Heikkinen T, Syrjänen J. Smoking and the outcome of infection. *Journal of Int Med*. 2011; 269(3):258-69.

Illumets H, *et al*. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction. *BMC Pulm Med*. 2011; 11(19): 11-19.

Instituto Nacional de Estadística- Resumen General de las defunciones clasificadas por causa de muerte y por grupos de edades. Último dato publicado año 2011.Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np767.pdf>

Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud. Tipos de difusión .Datos. Mortalidad por Causa de Muerte España y Comunidades Autónomas. Informe Completo 2010. pp 13-78. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/mortalidadESP2010accesible.pdf>.

Instituto Nacional del Cáncer .Definición de Cáncer. PDQ® Base de datos integral del NCI sobre Cáncer.2013. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/>

Iscovich J, Castelletto R, Esteve J. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int J Cancer*. 1987;40:734-740.

Islam MS, *et al*. Prevalence and Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Dhaka City Population. *Mymensingh Med J*. 2013; 22(3):547-51.

Izquierdo-Alonso JL, *et al*. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. Resultados de un estudio multicéntrico español (IDENTEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2004; 41(2): 63-70.

Jaén Díaz JI, *et al*. Prevalencia y factores de riesgo de EPOC en fumadores y ex fumadores. *Arch Bronconeumol*. 2003; 39(12):554-558.

Jareño-Esteban JJ, *et al.* Volatile Organic Compounds in Exhaled Breath in a Healthy Population: Effect of Tobacco Smoking. *Arch Bronconumol.* 2013; 49(11): 457-461.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer Journal for clinicians.* 2008; 58(2): 71-96.

Jenicek M, Cleroux R. *Epidemiología, principios y técnica.* 1Edición. Barcelona: Masson Salvat; 1990. pp 43-78.

Johannessen A, Bakke PS, Hardie JA, Eagan TM. Association of exposure to environmental tobacco smoke in childhood with COPD disease and respiratory symptoms in adults. *Respir.*2012; 17(3): 499-505.

Karimi K, *et al.* Toll like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respir Res.* 2006; 7(1):66.

Karvonen M, *et al.* Cigarette smoking, serum cholesterol, blood pressure and body fatness. Observation in Finland. *Lancet.* 1993; 273(7071): 492-494.

Kawasaki T, *et al.* Evidence from a chronobiometric approach that chronic smokers, although normotensive, show an increase in diurnal blood pressure. *J Cardovasc Risk.* 1996; 3(3):313-7.

Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interf Citok Res.*2012; 32(10):443-449.

Khlifi R, *et al.* Blood nickel and chromium levels in association with smoking and occupational exposure among head and neck cancer patients in Tunisia. *Environ Sci Res Int.*2013; 20(11): 8282-94.

Kovesi MD, *et al.* Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children. *Can Med Ass.*2012; 17(7):376-80.

Kristal-Boneh E, Harari G, Green MS. Seasonal change in 24-hour blood pressure and heart rate is greater among smokers than non-smokers. *Hypertension.*1997; 30(3 Pt 1): 436-41.

Kurchenco VP, Ismakhil I, Pronskaia IV. The role of carcinogenic aminobiphenyls in hepatocyte differentiation. *Vopr Med Khim.*1991; 37(6): 50-3.

Kushner RF, Sorensen KW. Lifestyle medicine: the future of chronic disease management. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes.* 2013; 20(5): 389-95.

Laguna P, Moya Mir MS, Muñoz RE. Estudio epidemiológico de las infecciones en el área de urgencias. Grupo para el estudio de la Infección en Urgencias. Sociedad Española de Medicina en Urgencias y Emergencias. *Soc Esp Med.* 2000; 12: 80-89.

Leberl, *et al.* Tobacco smoke induced COPD/emphysema in the animal model-are we all on the same page. *Front Physiol.* 2013; 123(3):1241-61.

Lee YC, *et al.* Smoking addiction and the risk of upper-aerodigestive-tract cancer in a multicenter case-control study. *Int J Cancer.* 2013. 1; 133(11):2688-95.

Ley 28/2005. Ley 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. Disponible en: www.boe.es/g/es/boe/dias/2005/12/27.

Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2012; 380(9859):2224–2260.

Lindner D, *et al.* Comparison of exposure to selected cigarette smoke constituents in adult smokers and nonsmokers in a European, multicenter, observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(7): 1524-36.

LLorens, *et al.* Estudio epidemiológico de Neumonía adquirida en comunidad diagnosticada en servicio de urgencias ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones? Servicio de urgencias, Unidad de corta estancia, y Unidad de Hospitalización a domicilio. *Rev Clin Esp.* 2008; 21(4):1-8.

López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muiño A, Pérez-Padilla R, Tálamo C. Sex-Related differences in COPD in five Latin American cities: The PLATINO study. *Eur Respir J.* 2010; 36:1034-41.

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N *et al.* Situación del cáncer en España: incidencia. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2004; 27 (2): 165-173.

López-Abente, Cabanes, B. Pérez-Gómez, N. Aragonés, M. Pollán, G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. pp 9-11.

López-Varela MV, Muiño A, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Tálamo C, Montes de Oca M, Valdivia G, Pertuze J, Halbert R, Menezes AM y Grupo PLATINO. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de America Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44(2): 58-64.

Malaveille C, *et al.* Levels of mutagens in the urine of smokers of black and blond tobacco correlate with their risk of bladder cancer. *Carcinogenesis*. 1989; 10(3): 577-586.

Mandeville B. Tips bioestadísticos. Definición de las variables. *Ciencia UANL*.2003; 6(1) pp 1-3.

Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of irritable bowel síndrome. *Br Med J*.1978; 2 (6138):653-4.

Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Miratvilles M. Costes de la EPOC en España a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*.2004; 40(2): 72-9.

McGinnis J, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 1993; 270: 2207-2212.

Menezes AMB, Pérez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, López MV, Valdivia G, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study.*Lancet*.2005; 366:1875-81.

Metayer C, *et al.* Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. *Cancer Epidemiol Bio Prev*. 2013; 22(9): 1600-11.

Millet A, *et al.* Validation of a GC-FID method for rapid quantification of nicotine in fermented extracts prepared from *Nicotiana tabacum* fresh leaves and studies of nicotine metabolites. *J Pharm Biomed Anal*. 2009; 49(5):1166-71.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Salud. Centro de Publicaciones. Secretaría General Técnica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Portal Estadístico. Índice Nacional de defunciones. Mortalidad por causas de muerte en España y Comunidades autónomas. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/mortalidadESP2010accesible.pdf> pp 17-50.

Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaEPOCSNS.pdf>

Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en EPOC. 2009. pp 34-38.

Mirabelli D, *et al.* Job activities and respiratory symptoms among farmworkers in North Carolina. *Arch Environ Occup Health*. 2011; 66(3):178-82.

Mirabelli D & Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *International journal of occupational and environmental health*. 2005; 11(1): 53-63.

Miratvilles M, *et al*. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64(10): 863-8.

Miratvilles M, Figueras M. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. Opciones para la optimización de recursos. *Arch Bronconeumol*. 2000; 37(9):388-93.

Miratvilles M, Mayordomo C, Artes M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F. 1999. On Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999; 93:173-179.

Miratvilles M, Murió C, Guerrero T, Gisbert R. Dafne study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121(5):1449-55

Miratvilles M, Segú JL, Guerrero T, Gisbert R, Murió C (Grupo DAFNE). Estudio fármaco-económico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en atención primaria. *Atención Primaria* .2000; 25:153-159.

Mitacek EJ, *et al*. Rising leukemia rates in Thailand: the possible role of benzene and related compounds in cigarette smoke. *Oncol Rep*. 2002; 9(6):1399-403.

Mohtashampur E, Norpoth K, Lieder F. Urinary excretion of mutagens in smokers of cigarettes with various tar and nicotine yields, black tobacco, and cigars. *Cancer Lett*. 1987; 34(1):103-112.

Momas I, *et al*. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. Some results from a French case-control study. *Eur J Epidemiol*. 1994; 10(5): 599-604.

Morales A, Dreyse J, Diaz O, Saldias F, Carrasco M. Systemic inflammation among stable ex smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Med Chile*. 2010; 138(8): 957-64.

Muscat, JE. Menthol cigarettes and lung cancer mortality. *Nicotine Tob Res*. 2012; 14(10):1246-7.

National Cancer Institute (NCI). The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of U.S. cigarettes. Vol. 7. National Institutes of Health, Bethesda, MD. 1996.

National Cancer Institute. Cancer Progress Report 2003. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2004.

Navarro, FA. Tercer listado de palabras de traducción engañosa en el inglés médico. *Med Clin.*1995; 105:504-514.

Neyman, J. "On the two different aspects of the representative methods. The method of stratified sampling and the method of purposive selection". *Journal Royal Statist. Soc.*1934; 97: 558-606.

Novazzi JP, Relvas WGM. Fumo e álcool: papel na doença cardiovascular. *Rev Soc Cardiol* 2000; 10(6):811-8.

Novotny TE, Giovino GA. Tobacco use. In: Brownson RC, Remington PL, David JR (eds). *Chronic Disease Epidemiology and control*. Washington, DC: American Public Health Association; 1998. pp 117-148.

Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Journal of American Health Association* 1997; 96:3243-3247.

Oficina de tabaquismo y salud. Efectos del consumo de cigarrillos en la salud. Centres for disease control and prevention. 2004. Accesible en: www.cdc.gov/tobacco.

Pagoto S, *et al.* Psychological co-morbidities of physical illness: a behavioral medicine perspective, Nutrition Research Center, Ed. Springer.Fundación de investigación biomédica de Worcester, clínica de la Universidad de Massachusetts: USA. 2011 pp 415-455.

Pandol SJ, *et al.* The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer.*Pancreatology*. 2012; 12(4):344-9.

Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.

Percy CL., Miller BA, Ries LAG. Effect of changes in cancer classification and the accuracy of cancer death certificates on trends in cancer mortality. *Annals of the New York Academy of Sciences*.1990; 609(1): 87-97.

Pérez-Bernal JL, *et al.* Trace-metal distribution of cigarette ashes as marker of tobacco brands. *Forensic Sci Int*. 2011; 204(1-3):119-25.

Piitulainen E, Sveger T. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ) *Thorax*. 2002; 57:705-708.

Pinget C, *et al.* Cost-effectiveness analysis of a European primary-care physician training in smoking cessation counselling. *Eur J Cardiovasc Pre Rehabil.* 2007 Jun; 14(3): 451-455.

Przybylski G, Dabrowska A, Golda R, Gadzinska A, Trzcinska H. The analysis of smoking tobacco of patients with tuberculosis--data from ten years observation in Regional Center of Pulmonology in Bydgoszcz. *Przegl Lek.*2012; 69(10):953-7.

Qamar, *et al.* Benzo(a)pyrene-induced pulmonary inflammation, edema, surfactant dysfunction, and injuries in rats: alleviation by farnesol. *Exp Lung Res.*2012; 38(1):19-27.

Quadrelli S, Bosio M, Salvado A, Chertcoff J. Valor de la espirometría para el diagnóstico de restricción pulmonar. *Med Buenos Aires.* 2007; 67(6-2): 685-690.

Rabinoff M, Caskey N, Rissling A, Park C. Pharmacological and Chemical Effects of Cigarette Additives. *Am J Public Health.* 2007;97:doi:10.2105/AJPH.2005.078014.

Ragueneau I, *et al.* Effects of cigarette smoking on short-term variability of blood pressure in smoking and non smoking healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999; 13(4): 501-7.

Rahmani A, *et al.* Expressional evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in urinary bladder carcinoma patients exposed to cigarette smoke. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5(3):195-202.

Rebours V, *et al.* Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas.* 2012; 41(8):1219-24.

Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. Patrones de mortalidad en España, 2010. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. pp 7-18.

Regidor E, C Rodríguez, E Ronda, Gutiérrez JL, Redondo JL. The quality of the basic cause of death in the Statistical Bulletin of Mortality. Spain: *Gac Sanit*, 1993. (7) pp 12-20.

Reinskje T, *et al.* Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. *Envir Res Public Health.* 2011; 8(2): 613-628.

Riazanov V, *et al.* Using CAREX data base system for occupational exposure to carcinogens in Estonia. *Med Tr Prom Ekol.* 2003; (2):17-22.

Rodgman, A. The chemical Components of Tobacco Smoke, Second Edition. Hardcover: *CRC Press*; 2013: 1303-1339.

Rodríguez E, Villarrubia O, Díaz G, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la red nacional de vigilancia epidemiológica en

2010. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Bol Epidemiol Sem.* 2012; 18(22):213-216.

Rodríguez-Hernández CP, *et al.* Effects of cigarette smoke extract on primary activated T cells. *Cell Immunol.* 2013; 282(1): 38-43.

Rodríguez-Hernández, *et al.* Factores de riesgo para la recurrencia de ulcera péptica. *Gac Med Mex.* 2001; 137(4):303-3.

Roshandel G, *et al.* Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Iran Med.* Jun.2013; 16(6):351-7.

Rubenstein JH, *et al.* Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol.* 2013; (3): 353-62.

Ruiz de la Torre, J. Flora mayor. Ed. Organismo Autónomo Parques Nacionales, Madrid.2006. pp 1433-1447.

Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, *et al.* CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*1998; 157(3 Pt 1): 822-6.

Saiz I, *et al.* Plan Nacional de prevención y control del tabaquismo. *Rev. Esp Salud Pública.* 2003; 77:441-473.

Salaspuro, M. Interactions of alcohol and tobacco in gastrointestinal cancer. Finland: 2011; 28(7) pp 135-9.

Salleras LI, Pardell H, Saltó E. Tabaco y cáncer. Monografías Médicas Jano. Ed Médica Panamericana: Madrid; 1990 pp 4(1):29-34.

Samanic C, *et al.* Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(7): 1348-1354.

Samet PhD, Jonatanh M. Riesgos del tabaquismo activo y pasivo. *Salud Pública de México.* 2002; 44(3): 3-28.

Sanz-Granda, A. Variables socioeconómicas frente al tabaquismo (I): Situación actual. *El Farmacéutico.*2006; 354:110-116.

Sathish V, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in cigarette smoke-induced airway hyperreactivity. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(4):431-8.

- Scherer, G. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature. *Psychopharmacology*. 1999; 145(1): 1-20.
- Sharma MK, *et al.* Epidemiological study of risk factors for oral, laryngeal and esophageal cancers at a tertiary care hospital in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(5): 1215-8.
- Siatkowska H, Jastrzebski D. Smoking and clinical manifestation, lung function impairment, resulting comorbidities. *Pol Merkur Lekarski*. 2010; 29(169): 8-13.
- Siew SS, *et al.* Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 223-32.
- Sliwinska-Mossson, Milnerowick H, Jablonowska M, Milnerowick S, Nabzdyk S, Rabczynski J. The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012; 12(4):295-304.
- Smyth EC, *et al.* Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Sur Oncol*. 2012; 19(7): 2088-94.
- Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. El Cáncer en España. pp 2: Disponible en: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/102744-el-cancer-en-espana-2011?start=1>
- Soriano O, *et al.* Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con el habito tabáquico, tasas de mortalidad, y otros determinantes. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(10): 522-530.
- Spangler JG, Salisbury PL. Smokeless tobacco: epidemiology, health effects and cessation strategies. *Am Fam Physician*. 1995; 52(5):30-1421.
- Spiandorello WP, *et al.* Evaluation of the limited participation by university students in a smoking cessation program. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(1):69-75.
- Stepanov I, *et al.* Increased pouch sizes and resulting changes in the amounts of nicotine and tobacco-specific N-nitrosamines in single pouches of Camel Snus and Marlboro Snus. *Nicotine Tob Res*. 2012; 14(10): 1241-5.
- Stephens, WE. Dependence of tar, nicotine and carbon monoxide yield on physical parameters: implications for exposure, emissions control and monitoring. *Tob Control*. 2007; 16(3): 170-176.
- Stewart, A. Basic Statics Epidemiology.3 Edition. Cornwall: TJI Digital Padstow; 2010.pp 77-135.

Sutton SR, *et al.* Relationship between yields, puffing patterns, and smoke intake: evidence for tar compensation. *Br Med J.* 1982; 4(285): 600-603.

Takahashi Y, *et al.* A chemical approach to searching for bioactive ingredients in cigarette smoke. *Chem Pharm Bull.* 2013; 61(1): 9-85.

Tanus-Santos JE, *et al.* Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens.* 2001; 14(7 pt 1): 731-2.

Tanus-Santos JE, *et al.* Endothelin ETA receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. *J Pharmacol.* 2009; 396(1):33-7.

Tao Y, *et al.* Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-487b during pulmonary carcinogenesis. *Clin Invest.* 2013; 123(3):1241–1261.

Tapia-Granados, JA. Posibilidades, oportunidades, momios: un comentario sobre la traducción del término odds. *Salud Pública Mex.* 1997; 39:69-71.

The American Cancer Society's Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. 2013. pp 6-13.

Thijs L, Dabrowska E, Clement D, Fagard R, Laks T, Mancia G, *et al.* Diurnal Blood Pressure Profile in Older patients with isolated systolic hypertension. The SYST-EUR Investigators. *J Hum Hypertens.* 1995; 9(11):917-24.

Tonini G, *et al.* New molecular insights in tobacco-induced lung cancer. *Future Oncol.* 2013; 9(5): 649-55.

Tsuji M, Jijima H, Nishida T, Takehara T. Smoking and alimentary diseases. *Nihon Risho.* 2013; 71(3):436-42.

Tutin TG, *et al.* Flora Europea. Ed. Cambridge University Press. Cambridge (3) 2001. pp 193-201.

U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.

U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services,

Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004. pp 533-602.

U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S.A Department of Health and Human Services, CDC; 2001. Chapter 3. pp 23-227.

Vander Top EA, Wyatt TA, Gentry- Nielsen, MJ. Smoke exposure exacerbates an ethanol-induced defect in mucociliary clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29(5):882-7.

Varela-Lema L, *et al*. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett*. 2010; 288(1):28-35.

Vasallo, R. Diffuse lung diseases in cigarette smokers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012; 33(5):533-42.

Vermaelen K & Bruselle G. Exposing a deadly alliance: Novel insights into the biological links between COPD and lung cancer. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(5):54-544.

Villablanca JP, *et al*. Natural History of Asymptomatic Unruptured Cerebral Aneurysms Evaluated at CT Angiography: Growth and Rupture Incidence and Correlation with Epidemiologic Risk Factors. *Journal of Neurosurgery*. 2013; 119(1):190-197.

Vineis P, *et al*. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res*. 1988; 48(13): 3849-3852.

Vineis P, Pirastu R. Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997; 8(3): 346-355.

Waatevik M, *et al*. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med*. 2013; 107(7): 1037-45.

Warren GW & Cummings KM. Tobacco and lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013; 359-64.

Webb MS, *et al*. Cigarette Smoking among HIV+ Men and Women: Examining Health, Substance Use, and Psychosocial Correlates across the Smoking Spectrum. *Journal of behavioral medicine*. 2007; 30(5): 371-383.

White ND, *et al.* Tool guide for lifestyle behavior change in a cardiovascular risk reduction program. *Psychol Res Behav Manag.* 2013; 19(6): 55-63.

WHO. Centro de prensa sobre el Cáncer. Número 297.2013 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

WHO. Organización Mundial de la Salud. Datos y estadísticas. 2012 Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf

WHO. Organización Mundial de la Salud. Datos y Estadísticas. Enfermedades. World Health Statics. 2013. pp 61-108. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2013_Full.pdf

WHO. Organización Mundial de la Salud. Diseases. Noncommunicable diseases. Global Status Report on noncommunicable diseases. 2010. pp 9-176. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf

WHO. Organización Mundial de Salud. Datos y Estadísticas. Mortalidad y Registros de defunciones. Enfermedad y Causas específicas. Disponible en: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/global_burden_disease_DTH6_2008.xls. 2012.

WHO. World Health Report 2008. <http://www.who.int/respiratory/copd/world.health.statics.2008/en/> . Consultado: 11/11/2013

WHO. <http://www.who.int/whosis/whostat/pdf/> Pág. 27-31. Consultado: 15/8/2013

Xi S, *et al.* Cigarette smoke mediates epigenetic repression of miR-487b during pulmonary carcinogenesis. *J Clin Invest.* 2013; 123(3): 1241-61.

Yawn PB, Kaplan A. Co-morbidities in people with COPD: a result of multiple diseases, or multiple manifestations of smoking and reactive inflammation? *Primary Care Respiratory J.* 2008; 17(4): 199-205.

Zamora MJ, Martínez-Solís I, Bosch-Morell F. Estudio preliminar sobre la influencia del tipo de cigarrillo y calidad del tabaco en la salud. 2007: 55-61.

Zhou, *et al.* Heritability of COPD and Related Phenotypes in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8): 941-947.