



Universidad Católica de Valencia
San Vicente Mártir

EL EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE EL GASTO CARDÍACO MEDIDO POR IMPEDANCIA CARDIOTORÁCICA

TRABAJO FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Valencia, a 1 de agosto de 2020

Presentado por:

Andrea Poveda Orón

Tutor:

Dr. José Belda Ramírez

M y C del Aparato Respiratorio

Universidad Católica de Valencia “San Vicente Mártir”

AGRADECIMIENTOS

Lo primero de todo agradecer a mi familia y a mi pareja por su apoyo y motivación incondicional durante este largo periodo y este largo curso, por enseñarme que trabajar duro y ser constante tiene sus recompensas y por acompañarme en los momentos duros en los que me veía bloqueada o abrumada por tanto trabajo; nunca podré agradecerérselo lo suficiente.

Mi sentido agradecimiento y admiración al Dr. José Belda Ramírez, por guiarme, aconsejarme, dedicarme el tiempo y las palabras necesarias para que este trabajo pudiera salir adelante.

Asimismo, mis agradecimientos al personal docente de la Universidad Católica de Valencia que ha participado en mi formación durante los últimos 6 años, gracias por compartir conmigo sus conocimientos y ayudarme a crecer como profesional y como persona.

Por último, mencionar a mis amigas/os y compañeras/os que me han acompañado durante este largo recorrido; agradecer su amor, su ayuda y su amistad, pasar por alto mis defectos y el permitirme disfrutar muy buenos momentos a su lado.

A todos, mis mayores agradecimientos.

ÍNDICE DE FIGURAS

“Figura 1”:	Las fases del cambio: modelo de Prochaska y Diclemente	9
“Figura 2”:	Diferentes subunidades que pueden formar parte de un receptor nicotínico neuronal	15
“Figura 3”:	Subunidades que componen los diferentes tipos de receptores y funciones fisiológicas asociadas a los mismos	15
“Figura 4”:	Activación del receptor nicotínico	16
“Figura 5”:	Dispositivo de impedancia cardiotorácica CardioScreen® 1000	26
“Figura 6”:	Colocación de los electrodos de la impedancia cardiotorácica.....	36
“Figura 7”:	Curvas generadas por el mecanismo de impedancia cardiotorácica	36
“Figura 8”:	Fórmula para el cálculo del estadístico de prueba	42
“Figura 9”:	Cálculo de la t de student para dos muestras independientes	45

ÍNDICE DE TABLAS

"Tabla 1" Tipos de intervenciones en el tratamiento del tabaquismo.....	10
"Tabla 2": Tratamiento del Tabaquismo según la AETS 2003.....	11
"Tabla 3": Limitaciones de la impedancia cardiotorácica.....	30
"Tabla 4": Datos utilizados para la realización de la estadística del IC	41
"Tabla 5": Datos utilizados para la realización de la estadística del IC	41
"Tabla 6": Diferencia entre los datos de IC en pacientes fumadores y no fumadores.....	44
"Tabla 7": Datos utilizados para la realización de la estadística de la FC	47
"Tabla 8": Datos utilizados para la realización de la estadística de la FC	47
"Tabla 9": Diferencia entre los datos de FC en pacientes fumadores y no fumadores.....	49
"Tabla 10": Datos utilizados para la realización de la estadística del IS	50
"Tabla 11": Datos utilizados para la realización de la estadística del IS	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS

“Gráfico 1”:	Diferencias epidemiológicas entre el consumo en mujeres y varones	3
“Gráfico 2”:	Evolución del consumo diario de tabaco de 1993 – 2017 en población mayor de 15 años	4
“Gráfico 3”:	Consumo diario de tabaco en diferentes grupos etarios y sexos en población mayor de 15 años	4
“Gráfico 4”:	Índice de abstinencia continua durante el seguimiento no farmacológico de la Vareniclina vs el placebo	13
“Gráfico 5”:	Distribución de la muestra en función del sexo	38
“Gráfico 6”:	Distribución en función de si son o no fumadores	39
“Gráfico 7”:	Distribución en función del grado de adicción en los pacientes fumadores ...	39
“Gráfico 8”:	Distribución según la existencia o no de antecedentes personales de enfermedad	40
“Gráfico 9”:	Comparación de media de IC pre y post pulverización de nicotina.....	42
“Gráfico 10”:	Valores individuales sobre el IC en cada individuo.....	43
“Gráfico 11”:	Comparación de los promedios del IC en fumadores y no fumadores.....	44
“Gráfico 12”:	Comparación de media de FC pre y post pulverización de nicotina.....	46
“Gráfico 13”:	Comparación de diferencia de promedios de la FC en fumadores y no fumadores.....	48
“Gráfico 14”:	Comparación de los promedios de la FC en fumadores y no fumadores	48
“Gráfico 15”:	Comparación de media de IS pre y post pulverización de nicotina	51

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

ACO: Anticonceptivos Orales.
ACH: Acetilcolina
ACM: Modulador de la distensibilidad arterial.
ACTH: Hormona Adenocorticotrópica.
AD: Aurícula derecha.
ADT: Antidepresivo tricíclico.
AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
AP: Antecedentes personales.
ASC: Área de superficie corporal.

B

BHE: Barrera hematoencefálica.

C

CFT: Contenido de fluido torácico.
CIP: Citocromo P450.
CO: Cardiac Output.
COe: Monóxido de carbono exhalado.
CotO: Cotinina en orina.

E

ECG: Electrocardiograma.
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ERS: European Respiratory Society.

F

F: Fumadores.
FC: Frecuencia cardíaca.
FEV1: Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.
FEV1PBD: Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada prueba broncodilatadora.

G

GC: Gasto Cardíaco.

GH: Hormona del crecimiento.

GL: Grados de libertad.

H

HTA: Hipertensión arterial.

I

IA: Índice de aceleración.

IC: Índice cardíaco.

ICG: Impedancia cardiotorácica.

IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica.

IS: Índice sistólico.

IV: Intravenosa.

N

NF: No fumadores.

O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P

PA: Presión arterial.

PAM: Presión arterial media.

Pe: Presión espirada.

R

RVS: Resistencias vasculares sistémicas.

RVP: Resistencias venosas periféricas.

S

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

Sat: Saturación de oxígeno.

T

TAD: Tensión artetrial diastólica.

TAS: Tensión arterial sistólica

TratO: Tratamiento.

TSN: Tratamientos sustitutivos de nicotina.

U

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

V

VD: Ventrículo derecho.

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca.

VI: Ventrículo izquierdo.

VS: Volumen sistólico.

Z

Z0: Resistencia básica.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1. ¿Qué es la nicotina?	3
3.2. Epidemiología del tabaquismo.....	3
3.3. Patología relacionada con el consumo de tabaco.....	5
3.4. Políticas y publicidad antitabaco	6
3.5. Adicción y factores que refuerzan el hábito tabáquico	6
3.6. Abandono del hábito tabáquico y síndrome de abstinencia.....	8
3.7. Programas de deshabitación tabáquica	9
3.8. Vías de administración y metabolismo de la nicotina	13
3.9. Receptores colinérgicos nicotínicos.....	14
3.10. Paso de membranas.....	16
3.11. Absorción de la nicotina	17
3.12. Metabolización y eliminación de la nicotina	18
3.13. Efectos farmacológicos de la nicotina sobre el organismo.....	19
3.14. Interacciones de la nicotina.....	21
3.15. La nicotina sobre la hemodinámica cardíaca	22
3.16. El gasto cardíaco y sus factores determinantes.....	22
3.17. La impedancia cardiotorácica.....	24
3.18. Finalidad y justificación del estudio	27
4. HIPÓTESIS	27
5. OBJETIVOS	27
5.1. General.....	27
5.2. Específicos	28
6. MATERIAL Y MÉTODOS	28
6.1. Pregunta PICO	28
6.2. Tipo de estudio.....	28
6.3. Población de estudio	29
6.3.1. Descripción de la muestra:.....	29
6.3.2. Criterios de inclusión:	29
6.3.3. Criterios de exclusión:	30

6.3.4. Procedencia de los sujetos:	31
6.3.5. Duración del reclutamiento:.....	31
6.3.6. Método de muestreo:.....	31
6.3.7. Cálculo del tamaño de la muestra:	31
6.3.8. Problemas éticos:	31
6.4. Variables y controles.....	32
6.4.1. Descripción de las variables y de los controles (positivos y negativos):	32
6.4.2. Variable independiente:	32
6.4.3. Variables dependientes:	32
6.4.4. Variables intervinientes:	33
6.5. Procedimientos y protocolos.....	34
6.5.1. Métodos de diagnóstico:	34
6.5.2. Descripción y definición de la intervención:	35
6.5.3. Métodos de recogida de datos, registro y almacenamiento:	37
6.5.4. Estrategia propuesta de análisis de datos:	37
6.5.5. Instalaciones e instrumentación:	38
7. RESULTADOS	38
8. DISCUSIÓN	51
8.1. Interpretación de los resultados	51
8.1.1. Características de la muestra:.....	51
8.1.2. El efecto de la nicotina sobre el IC, la FC y el VS:	52
8.1.3. Comparación del aumento del IC, FC e IS en fumadores y no fumadores:..	54
8.1.4. Posibles vías de investigación:.....	54
8.1.5. Otros estudios representativos en la materia:.....	56
8.2. Limitaciones y posibles sesgos del estudio.....	57
8.2.1. Posibles variables de confusión, sesgos y modo de controlarlos:.....	57
8.2.2. Limitaciones y soluciones para minimizarlas:	58
8.3. Impacto de los resultados.....	58
9. CONCLUSIONES	60
10. BIBLIOGRAFÍA	61
11. ANEXOS	76

1. RESUMEN

Hipótesis: El consumo de sustancias que contengan nicotina produce un aumento del gasto cardíaco (GC).

Objetivo: Medir mediante la impedancia cardiotorácica el índice cardíaco (IC) en pacientes a los que se les administra una dosis de nicotina mediante un pulverizador sublingual equivalente a la de un cigarrillo analizando su efecto sobre la hemodinámica del organismo.

Metodología: Para la realización de este estudio se analizaron los efectos de la nicotina en una muestra de 52 adultos, conformada por pacientes fumadores y no fumadores. De estos sujetos se realizó una anamnesis detallada y después se les conectó a un equipo de impedancia cardiotorácica para obtener los valores hemodinámicos de interés: frecuencia cardíaca (FC), IC e índice sistólico (IS) en dos tiempos:

- Tras la estabilización de estos valores hemodinámicos.
- 2 minutos después de la administración de 2 mg de nicotina en 2 pulverizaciones (tiempo aproximado en el que se produce el pico de concentración plasmática de nicotina).

Resultados: Existe un incremento significativo de los valores del IC con una media de 0,329 y de los valores de la FC de 4,923. La diferencia entre el incremento de ambos valores en pacientes fumadores y no fumadores no es estadísticamente significativa (con una $p < 0,05$), por lo que los pacientes fumadores y no fumadores mantienen un incremento similar. El incremento en los valores del IS (de 0,001) no es significativo.

Conclusiones: El consumo de nicotina produce un incremento del GC del 10% sobre el valor del IC en reposo tanto en pacientes fumadores como no fumadores.

Palabras clave: Impedancia cardiotorácica; bioimpedancia eléctrica torácica; gasto cardíaco; hemodinámicas; diagnósticos no invasivos; nicotina; tabaquismo; efectos cardiovasculares.

2. ABSTRACT

Hypothesis: Nicotine intake produces an increase in cardiac output (CO).

Objective: Measure cardiac index using cardiothoracic impedance before and after administering a dose of pulverized nicotine (equivalent to a cigarette) and analyze the effect of it in hemodynamics.

Methods: To carry out this study we analyzed the effect of nicotine in a sample of 52 adults, smokers and non-smokers. All these subjects underwent a detailed anamnesis and subsequently they were connected and monitored using cardiothoracic impedance equipment to obtain the hemodynamic values of interest: heart rate (HR), CO and systolic index (SI) in two stages:

- After stabilization of these hemodynamic values.
- 2 minutes after the administration of 2 mg of nicotine in 2 puffs (approximate time at which the peak plasma concentration of nicotine occurs).

Results: There is a significant increase in CO values with a mean of 0.329 and HR values of 4.923. The difference between the increase in both values in smokers and non-smokers is not statistically significant, so smokers and non-smokers maintain a similar increase. The increase in the SI values (of 0.001) is not significant.

Conclusions: Nicotine consumption significantly increases CO in both smokers and non-smokers (10% over idle values).

Keywords: Impedance cardiography; electrical bioimpedance of the chest; cardiac output; haemodynamics; non-invasive diagnostics; nicotine; smoking; cardiovascular effects.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ¿Qué es la nicotina?

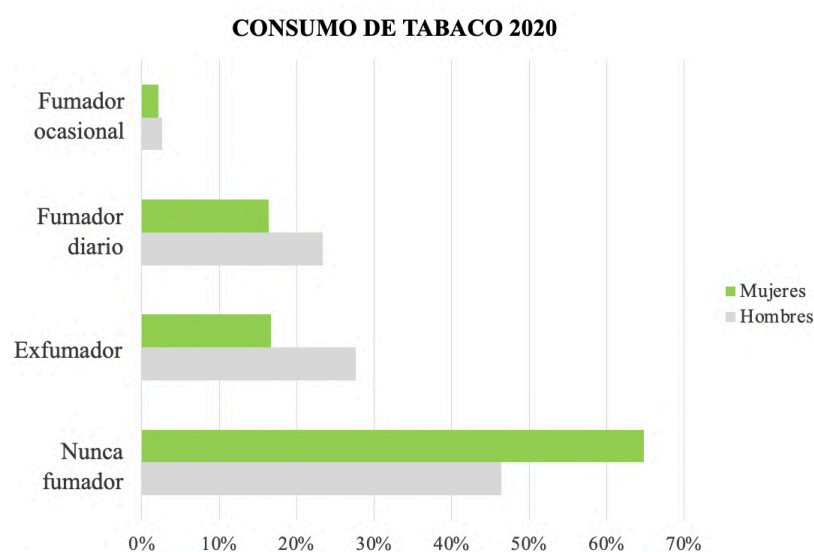
La nicotina es un alcaloide que se encuentra en la hoja del tabaco proveniente de la planta *Nicotiana tabacum*, conocida principalmente por su empleo en productos como los cigarrillos en los que se utiliza por su capacidad adictógena [1].

3.2. Epidemiología del tabaquismo

El consumo de cigarrillos y otros productos cuya principal sustancia adictógena es el la nicotina constituyen más del 20% de la mortalidad anual en las sociedades avanzadas [2] (siendo el 15% en España [3]) y se ha definido como la gran epidemia silenciosa del siglo XX [4], requiriendo urgentemente de la implicación de los profesionales de Atención Primaria para su control y tratamiento, así como para el cribado de las patologías resultantes del consumo crónico estos productos, seguimiento y tratamiento de las mismas [2].

Cabe destacar que la mayor parte de los fumadores en España están comprendidos entre las edades de 24 y 34 años, que el tabaquismo afecta a un 30% de la población adulta y que la edad de inicio del consumo se sitúa en los 13 años [3].

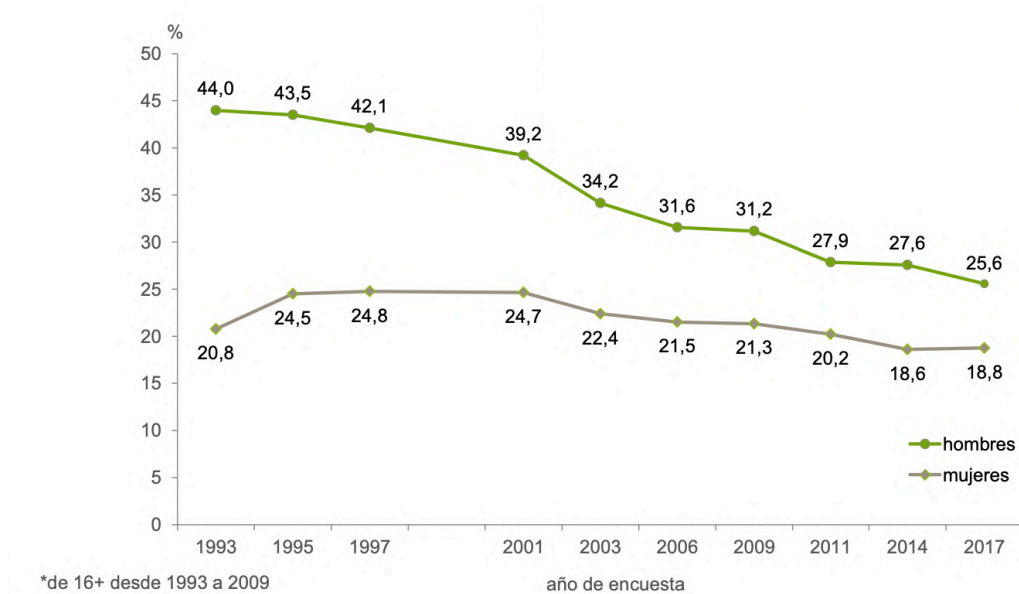
“Gráfico 1”: Diferencias epidemiológicas entre el consumo en mujeres y varones [5].



Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2020. INE-MSCBS

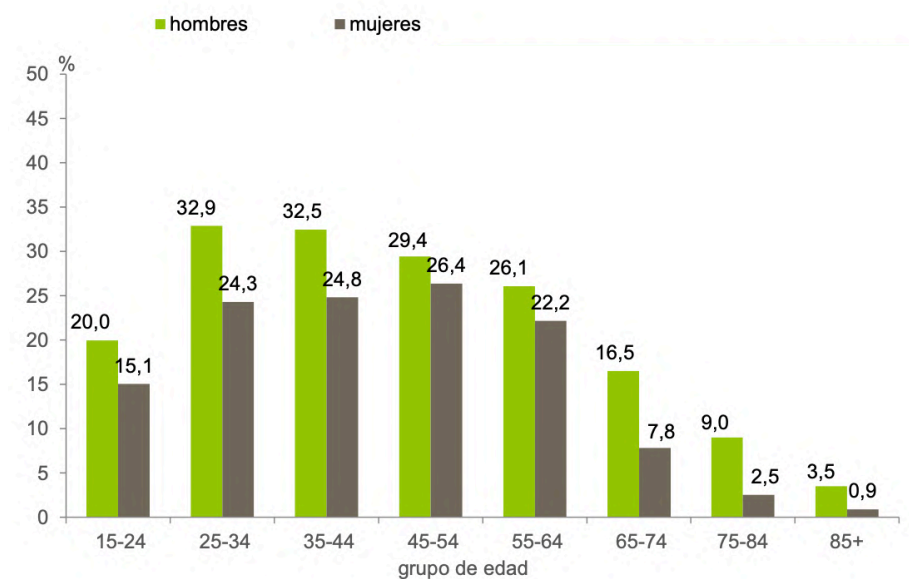
En el siguiente gráfico podemos observar cómo el consumo de tabaco baja un punto en las encuestas a expensas del consumo en varones.

“Gráfico 2”: Evolución del consumo diario de tabaco de 1993 – 2017 en población mayor de 15 años.



Fuente: Encuesta Nacional de Salud España 2017 [6].

“Gráfico 3”: Consumo diario de tabaco en diferentes grupos etarios y sexos en población mayor de 15 años.



Fuente: Encuesta Nacional de Salud España 2017 [6].

3.3. Patología relacionada con el consumo de tabaco

El daño provocado principalmente por la inhalación del humo de los cigarrillos es variado y puede causar enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica (siendo responsable más del 90% de las mismas), el enfisema pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

También puede provocar otro tipo de enfermedades no relacionadas con el sistema respiratorio. Si nos centramos en el aparato circulatorio encontramos algunas como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria (angina o infarto de miocardio) y los accidentes cerebrovasculares (trombosis, hemorragias o embolias).

El aparato digestivo igualmente se ve afectado por patologías como la gastritis crónica y las úlceras gastrointestinales. Incluso podemos asociar la impotencia sexual en varones al tabaquismo [7].

Sin embargo, la patología que más clásicamente se ha relacionado con el consumo crónico del tabaco es el cáncer y por ello es la que más atención ha recibido en las últimas décadas, acaparando gran parte de la financiación pública para investigación y cribado.

El tabaquismo se ha relacionado con un aumento de la incidencia de distintos cánceres, de los cuáles cabe destacar el cáncer de laringe, el cáncer bucofaríngeo, el cáncer renal y de las vías urinarias y el cáncer de pulmón (causando aproximadamente el 95% de los casos), el más llamativo de los mencionados.

Como riesgos adicionales para el sexo femenino se encuentran los siguientes: la probabilidad de padecer un infarto se multiplica por 10 si se superponen el consumo de anticonceptivos orales (ACO) y el consumo de tabaco, la menopausia se adelanta una media de 2 a 3 años en mujeres fumadoras con respecto a las no fumadoras y aumenta el riesgo de padecer osteoporosis.

El tabaco incrementa en un 70% el riesgo de mortalidad prematura; y este riesgo es directamente proporcional al tiempo y dosis consumida, a la profundidad de inhalación del humo y al contenido de nicotina y alquitrán del producto utilizado [7].

3.4. Políticas y publicidad antitabaco

Debido a estos riesgos y con el objetivo de “desmoralizar” la conducta de fumar han surgido las campañas antitabaco promocionadas por el propio Sistema Nacional de Salud (SNS), difundidas a través de los medios de comunicación, orientadas principalmente a la población más joven. Además, se han creado impuestos específicos para la compra-venta de productos que contengan esta sustancia.

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), respecto a su impacto en la Salud Pública, estas campañas incrementan los intentos de abandono y las tasas de cese tabáquico; asimismo desde el punto de vista económico se han demostrado coste-efectivas cuando son duraderas, intensas, informan sobre los problemas de salud que genera el consumo de tabaco, cuando incluyen testimonios y siempre que sean acompañadas de otras medidas y programas integrales [3].

No obstante, esta misma publicidad incrementa la probabilidad de que los adolescentes comiencen a fumar, por lo que se puede poner en duda su eficacia. A pesar de estos riesgos la Organización Mundial de la Salud (OMS) insta a educar, comunicar, formar y concienciar al público sobre los peligros del consumo de tabaco a través de los medios de comunicación, que se valoran como una herramienta eficaz para desempeñar estas funciones [3].

3.5. Adicción y factores que refuerzan el hábito tabáquico

A pesar de que los riesgos del consumo de tabaco mencionados anteriormente son conocidos por gran parte de la población española y de los intentos de las diversas organizaciones gubernamentales para frenar la epidemia del tabaquismo, la mayoría de los fumadores, tanto crónicos como ocasionales, tienen importantes dificultades para abandonar el consumo de tabaco, en gran parte por la adicción que genera la nicotina, ya referida en párrafos previos [2].

Pero no solo la nicotina es la responsable de la adicción al tabaco, sino que el tabaquismo es una conducta compleja determinada por múltiples causas de las cuales cabe

resaltar tres componentes adictivos significativos: el hábito, la automedicación y la búsqueda de placer [8].

Al hablar de hábito el consumo de tabaco se convierte en una conducta aprendida, puesto que se crea un comportamiento sistemático que acompaña a las tareas cotidianas del fumador y que impide el abandono del hábito.

Los pacientes fuman, aparte de por contexto social y hábito, para reducir y aliviar síntomas (sobre todo síntomas ansiosos y de estrés [9]) producidos tanto por situaciones de la vida cotidiana como por la propia abstinencia, convirtiéndolo así en un acto de automedicación. Este efecto de la nicotina sobre el estado emocional justifica parcialmente la alta prevalencia de del tabaquismo en pacientes diagnosticados de patologías psiquiátricas como la depresión mayor o la esquizofrenia [10, 11].

Cabe destacar varias cuestiones en cuanto a este último apartado sobre el tabaquismo y enfermedades psiquiátricas: se asocian algunas entidades psiquiátricas, generalmente leves, tanto al inicio del hábito tabáquico, como a la dependencia y al abandono del mismo, de forma independiente; sin embargo, en la actualidad, no podemos asegurar que el fumar cause problemas psicológicos ni viceversa [12].

En cuanto al placer, este es una sensación subjetivamente positiva que se repite cada vez que se consume la sustancia y en él la nicotina juega un papel importante. Es, en el fondo, el principal motivo por el que el consumidor recurre en su conducta adictiva.

Al consumir nicotina se genera un estado de euforia leve y momentánea que está asociado a una liberación de endorfinas y también se produce la liberación del neurotransmisor dopamina, lo que refuerza el consumo. De esta manera, conforme se consume la droga en el tiempo, se modifican los circuitos cerebrales asociados y se genera la conducta adictiva [13].

Explicado de manera más exhaustiva: la nicotina actúa modificando la cognición, el humor y la conducta de los fumadores, reforzando su uso a través de los denominados sistemas de recompensa cerebrales; y el circuito mayoritariamente involucrado en esto es la vía dopaminérgica, que comienza en el área tegmental medial del mesencéfalo y, a través

del núcleo accumbens y el haz prosencefálico medial, termina en la corteza prefrontal [14 – 16].

A pesar de que el tabaquismo pueda delimitarse como una dependencia ligada a la nicotina, no siempre se genera una dependencia a esta sustancia; algunos fumadores regulares mantienen la capacidad de abandonar el consumo de tabaco cuando lo deseen, sin síndrome de abstinencia, aunque estos son una gran minoría [17].

La mayoría de los fumadores, tras intentar disminuir o eliminar el consumo de tabaco, retoman sus niveles habituales de consumo. El hábito tabáquico se encuentra entre las adicciones más conocidas, menos placenteras y a la vez más difíciles de abandonar [9].

3.6. Abandono del hábito tabáquico y síndrome de abstinencia

Más del 70% de los fumadores crónicos confirman su voluntad de abandonar el hábito tabáquico, pero se ven incapaces de hacerlo, y alrededor de un tercio de ellos lo han intentado seriamente sin éxito [18].

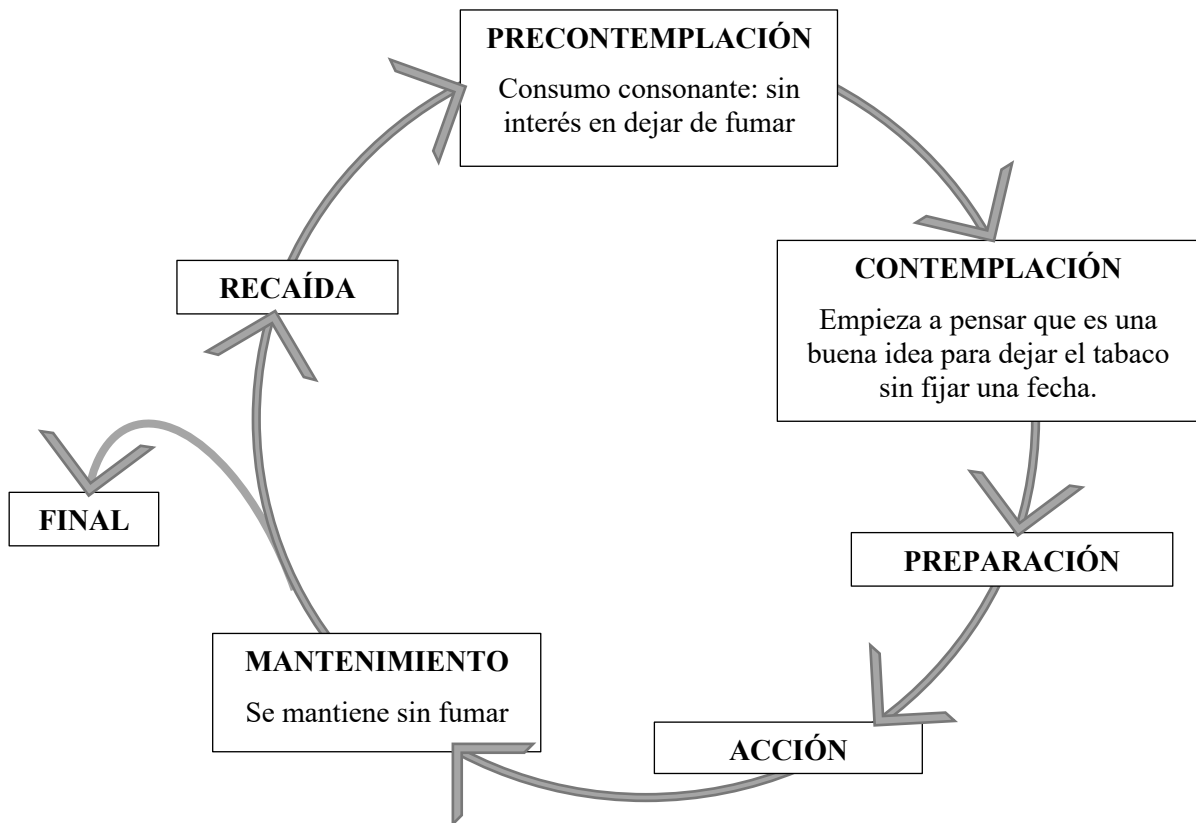
En gran parte, la incapacidad y el fracaso de los intentos de deshabitación tabáquica se deben al síndrome de abstinencia. No es necesario cesar completamente el consumo de tabaco para padecerlo, sino que con una reducción del 50% muchos pacientes ya muestran síntomas pertenecientes a este síndrome.

Estos síntomas comienzan a las 6-12 horas tras el abandono o reducción drástica del consumo, alcanzan su mayor intensidad al segundo o tercer día, duran unas tres o cuatro semanas de media y varían notablemente en naturaleza y magnitud.

Sin embargo, se han descrito ciertos síntomas que pueden durar varios meses, como el aumento del apetito y el *craving* (el deseo intenso y urgente de experimentar los efectos de la sustancia a la que se es adicto) [19].

Además de los síntomas ya comentados, podemos encontrar: ansiedad, irritabilidad, dificultad para la concentración, cansancio, cefaleas, depresión, estreñimiento, tos, insomnio y somnolencia [20].

“Figura 1”: Las fases del cambio: modelo de Prochaska y Diclemente [21].



En la imagen anterior se pueden apreciar las diferentes fases del proceso de cambio por las que pasa un paciente con una adicción desde el comienzo del consumo hasta el abandono, si este llega en algún momento.

3.7. Programas de deshabituación tabáquica

Según la OMS, el tratamiento para la dependencia tabáquica incluye una o varias de las siguientes intervenciones: educación, asesoramiento breve, apoyo intensivo, fármacos o cualquier otro que contribuya a reducir o superar la dependencia del tabaco; en la “Tabla 1” se enumeran algunos de ellos [22, 23].

Todos estos están dirigidos a evitar o reducir los síntomas que acompañan a la abstinencia y a superar la dependencia física, psicológica y social que ocasiona esta droga, evitando así las recaídas.

"Tabla 1" Tipos de intervenciones en el tratamiento del tabaquismo.

<p>Intervenciones psicológicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Materiales de autoayuda.- Consejo breve.- Consejo intensivo.- Intervenciones educativas (individuales o grupales).- Tratamiento psicológico especializado. <p>Intervenciones farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tratamientos sustitutivos de nicotina (TSN).- Tratamientos inespecíficos: Clonidina, Bupropion y Nortriptilina.- Agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos.- Aversiva: Acetato de plata. <p>Otras intervenciones:</p> <ul style="list-style-type: none">- Acupuntura.- Dígitopuntura.- Auriculopuntura.- Ejercicio.- Hipnosis.- Electroestimulación.

Los distintos tipos de intervención según el tipo de abordaje de acuerdo con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) se describirán a continuación: (1) programas comunitarios para dejar de fumar, (2) intervenciones mínimas, (3) intervenciones psicológicas, (4) intervenciones farmacológicas y (5) otras intervenciones; desarrollados en la "Tabla 2".

En el ámbito profesional de la medicina, principalmente los médicos de Atención Primaria deben encargarse de que los pacientes tienen acceso a todos estos procedimientos. Sin embargo, siguiendo la línea argumental de este estudio, merece la pena centrarse en las intervenciones farmacológicas, puesto que es donde más se podrá incidir con este proyecto de investigación.

Existen dos líneas de actuación en el tratamiento farmacológico de la adicción tabáquica: en la primera línea del tratamiento nos encontramos el tratamiento sustitutivo con nicotina o terapia sustitutiva con nicotina (TSN) y el Bupropion; en la segunda línea encontramos otros tratamientos que, a pesar de ser considerados de eficacia similar, presentan mayor número de efectos secundarios que condicionan su uso, como por ejemplo la Clonidina y la Nortriptilina [24].

“Tabla 2”: Tratamiento del Tabaquismo según la AETS 2003.

1. Programas Comunitarios para dejar de fumar.

2. Intervenciones Mínimas:

- Intervenciones de Autoayuda Individual.
- Consejo médico.
- Intervenciones de Enfermería.

3. Intervenciones Psicológicas:

- Individual.
- Grupal.

4. Intervenciones Farmacológicas:

- TSN.
- Bupropion.
- Clonidina.
- Nortriptilina.

5. Otras intervenciones.

La TSN se basa en la administración controlada de nicotina por vía transdérmica u oral principalmente (a pesar de que también se usan la vía inhalatoria e intranasal) con el objetivo de reducir los síntomas del síndrome de abstinencia. Su utilización duplica las tasas de abandono y de mantenimiento de la abstinencia con escasos efectos secundarios, mejorando estos datos si se combina con intervenciones psicológicas simultáneas. A pesar de esto su empleo está limitado en embarazadas y pacientes con patologías cardiovasculares [22].

El Bupropion, por su parte, es un antidepresivo que inhibe de forma selectiva la recaptación de catecolaminas, incrementando sus niveles en las sinapsis neuronales, siendo esta actividad dopaminérgica y noradrenérgica la responsable de disminuir los síntomas de abstinencia. Sus efectos adversos también son escasos y leves y parecen controlarse con la reducción de la dosis [25].

La eficacia del Bupropion es menor que la de la TSN, pero ambas combinadas poseen mayores tasas de abandono y mantenimiento que cualquiera de ellas por separado [26].

La Clonidina es un agonista alfa₂adrenérgico que suprime la actividad simpática y la Nortriptilina es un antidepresivo tricíclico (ADT) con propiedades dopaminérgicas y noradrenérgicas. Ambos han demostrado ser útiles en el tratamiento del tabaquismo, reduciendo los síntomas de abstinencia [27, 28], sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, son de segunda línea por provocar mayores efectos secundarios que los fármacos de primera línea.

El empleo de estos fármacos ha demostrado ser eficaz a corto plazo, a pesar de que su eficacia a largo plazo no esté tan clara [29].

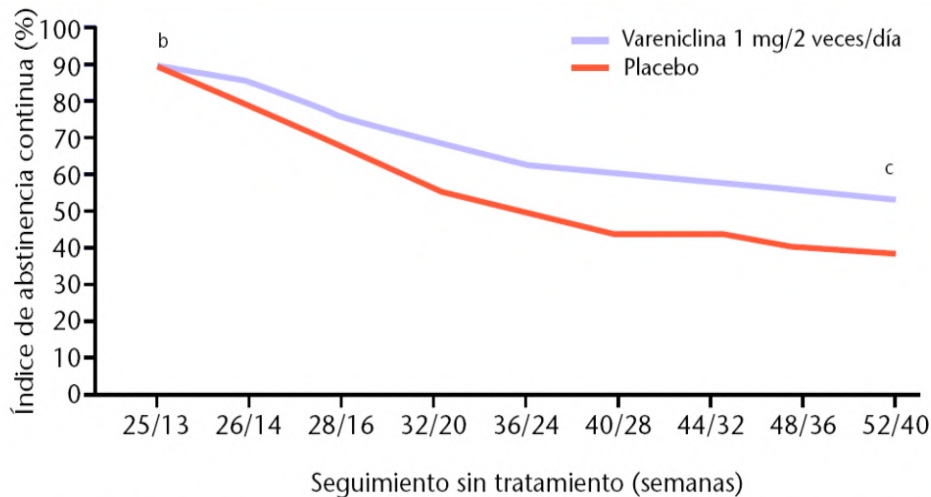
Otro de los tratamientos en auge en la terapia farmacológica del tabaquismo es la Vareniclina, más conocida por su nombre comercial Champix®, tratándose este del primer agente no nicotínico desarrollado en las últimas décadas y de aquel que ha supuesto una revolución en el tratamiento de esta adicción.

La Vareniclina es un fármaco agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos alfa₄-beta₂ de acetilcolina neuronales, produciendo así un efecto sostenido de liberación de dopamina hasta aproximadamente el 60% del efecto máximo de la nicotina y reduciendo los efectos potenciadores de la dopamina asociados a la posterior administración de nicotina.

Además, actúa como antagonista en presencia de nicotina, evitando que esta se una y active los mismos receptores neuronales mencionados en el párrafo anterior. De este modo evita el aumento de la concentración de dopamina mesolímbica inducido por la nicotina [30].

Así, este fármaco ha demostrado en diversos estudios su eficacia sobre el mantenimiento de la abstinencia y por ende, su utilidad en las terapias de deshabituación.

“Gráfico 4”: Índice de la abstinencia continua durante el seguimiento no farmacológico de la Vareniclina vs el placebo [30].



^aEl seguimiento comenzó la semana 25 para los pacientes que recibieron vareniclina y la semana 13 para los pacientes tratados con placebo.

^b $p < 0,001$. ^c $p = 0,01$.

En este gráfico se demuestra la utilidad de la Vareniclina para conseguir índices de abstinencia continua mayores que el placebo.

3.8. Vías de administración y metabolismo de la nicotina

La administración de la nicotina suele ser por vía inhalatoria (en la que resulta particularmente adictógena), aunque también es administrada de manera oral, transdérmica e incluso sublingual, mediante productos como los parches de nicotina y los chicles, de uso frecuente en personas que intentan deshacerse de su hábito tabáquico [31].

Cuando un fumador da una calada a un cigarrillo, la nicotina se vaporiza y se transfiere rápidamente de la mezcla al humo que será inhalado posteriormente por el consumidor [32].

Existen unas variaciones individuales en el metabolismo de esta sustancia que afectan de manera fundamental a su capacidad adictiva; estas son fundamentalmente el

número de cigarrillos consumidos (generalmente expresado en paquetes/año) y el tiempo de transición entre un fumador principiante y un fumador crónico.

Un metabolismo más lento implica exposiciones más largas y puede conducir al consumo de pocos cigarrillos al día; de la misma manera, especialmente en personas que se inicien en el hábito tabáquico, reduce potencialmente la probabilidad de que estas se transformen en consumidores habituales.

Esto mismo se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos frente a la cantidad consumida.

En cambio, una persona con un metabolismo nicotínico más rápido, requiere un mayor consumo de cigarrillos al día para mantener las concentraciones plasmáticas de la misma y esto conlleva una mayor facilidad para desarrollar un hábito [33].

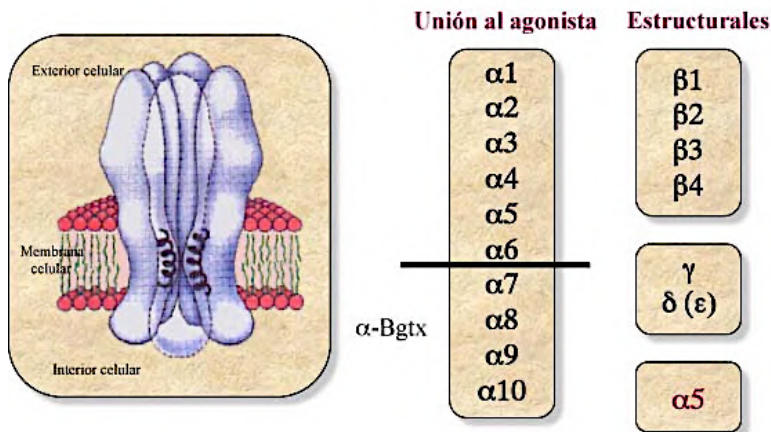
En cuanto al proceso de metabolización nicotínico, cabe destacar que la nicotina es un alcaloide natural liposoluble líquido cuya fórmula empírica ($C_{10}H_{14}N_2$) dispone de dos núcleos heterocíclicos mononitrogenados: uno piridínico y otro pirrolidínico.

Esta se fija de forma selectiva a los receptores colinérgicos nicotínicos, exhibiendo dos acciones que se dan de forma consecutiva: activadora y bloqueadora, respectivamente, causando así la excitación de las neuronas receptoras de esta sustancia, lo que resulta en un aumento de la liberación de neurotransmisores.

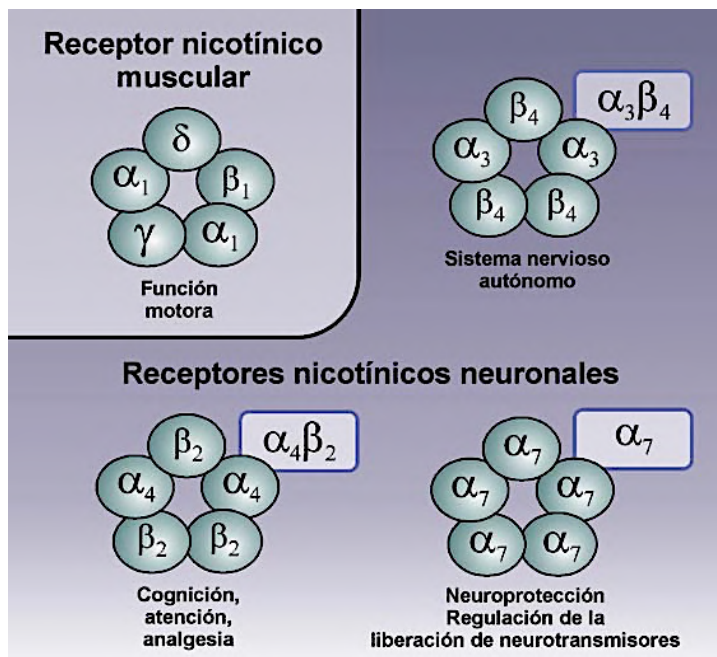
3.9. Receptores colinérgicos nicotínicos

Este incremento de la excitabilidad se debe principalmente a que los receptores colinérgicos nicotínicos están compuestos por cinco subunidades similares en secuencia y estructura que se disponen formando un poro central acuoso que permite el paso de cationes ante la presencia de nicotina o acetilcolina (ACH) [34].

“Figura 2”: Diferentes subunidades que pueden formar parte de un receptor nicotínico neuronal [35].



“Figura 3”: Subunidades que componen los diferentes tipos de receptores y funciones fisiológicas asociadas a los mismos [35].

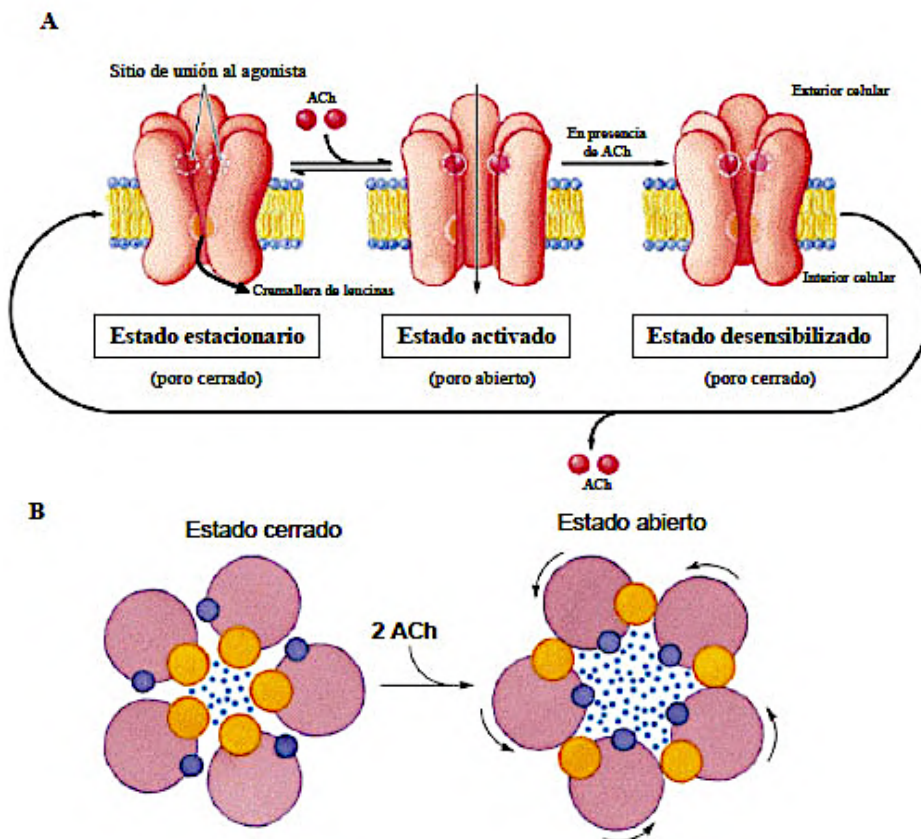


A pesar de la semejanza de estas subunidades, se han descrito múltiples variantes, de las que todavía se desconoce su función en la producción de efectos de recompensa típico de este tipo de sustancias adictivas [36]. Diversos estudios parecen demostrar que la subunidad beta2 es indispensable para que se produzcan los efectos de refuerzo por el consumo de nicotina [37, 38].

Estos receptores se localizan en la médula adrenal, en los ganglios de los nervios autónomos, en el músculo y en múltiples estructuras cerebrales como la corteza, el tálamo, la amígdala, los núcleos del tronco y los de la base [39].

3.10. Paso de membranas

“Figura 4”: Activación del receptor nicotínico [35].



(A) Modelo cinético del proceso de activación del canal que incluye los 3 estados conformacionales del receptor: estacionario, activado y desensibilizado. (B) Cambios conformacionales que tienen lugar tras la unión de 2 moléculas de agonista, que conllevan a la apertura del poro iónico.

El paso de las membranas, en sí mismo, está condicionado por la liposolubilidad de la sustancia, que es a su vez determinada por la forma en la que esta se presente, ionizada o no ionizada, dependiendo del pH del medio en el que se encuentre [40].

Cuando el pH del medio es ácido, la nicotina estará ionizada y presentará gran dificultad para atravesar las membranas; sin embargo, cuando este pH es básico, la nicotina se encontrará no ionizada, atravesando las membranas con facilidad [31].

3.11. Absorción de la nicotina

De modo similar, si nos centramos en el estudio de la absorción de la nicotina, cabe destacar que esta varía en función de su método de administración.

Los cigarrillos puros y el tabaco en pipa son de carácter alcalino, así que la absorción se produce a nivel orofaríngeo, lo que hace innecesario que el humo llegue a los pulmones [41]. No obstante, los cigarrillos liberan un humo de carácter ácido que tiene que ser inhalado para poder ser absorbido en el pulmón, que tiene un pH más alcalino.

Comparando estas dos formas de absorción, los cigarrillos actúan como un irritante local de la mucosa orofaríngea, a pesar de que su toxicidad sistémica es menor, y se absorben a nivel pulmonar de forma rápida, pasando también rápidamente a la corriente circulatoria y alcanzando concentraciones plasmáticas elevadas en poco tiempo.

Así, alcanza la circulación cerebral, en un intervalo menor de tiempo que el resto de las vías de administración, incluyendo la vía intravenosa (IV). Se estima que tarda aproximadamente de 8 a 10 segundos en alcanzar la circulación cerebral si se administra vía inhalatoria con absorción pulmonar, frente a los 12-15 segundos que tarda si se administra de forma IV [42]. Posteriormente atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) gracias a su alta liposolubilidad.

Puesto que la vía pulmonar produce los efectos en un periodo de tiempo tan corto, cada calada de un cigarrillo produce un discreto refuerzo de la conducta adictiva. Por ejemplo, ante un fumador crónico que consume un paquete al día y da un aproximado de diez caladas por cigarrillo, este paciente refuerza diariamente unas 200 veces su hábito tabáquico [43].

Según los principios de la farmacocinética, a igualdad de dosis, cuanto mayor velocidad de absorción, mayor nivel plasmático se alcanza, pero también es mayor la velocidad en la caída de estos niveles.

Si se extrapola esto a las vías de administración de la nicotina, con los cigarrillos se alcanzan unos picos de nicotina plasmática mayores y de menor duración que con otras vías de administración de absorción más lenta, como pueden ser los cigarros puros y las pipas de tabaco ya mencionadas anteriormente.

Esto se correlaciona directamente con la capacidad adictiva de la sustancia, haciendo que los cigarrillos, y por tanto la vía inhalada, generen una mayor adicción que el resto de los métodos de administración y consumo [44].

Estos determinantes farmacocinéticos y farmacodinámicos son utilizados por la industria tabaquera que, mediante la manipulación química de las sustancias que componen los cigarrillos (como la alteración del pH), pretende conferir mayor poder adictivo a sus productos [8].

3.12. Metabolización y eliminación de la nicotina

Respecto a la metabolización y eliminación de la nicotina, este también es un tema de gran interés en el estudio del tabaquismo, su adicción y sus efectos sistémicos.

Tras 10 minutos de consumo de cigarrillos, el pico de concentración plasmática se eleva de 25 a 45 ng/mL, siendo los niveles arteriales de seis a diez veces mayores que los venosos.

Su vida media o semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas, es decir, tras este periodo de tiempo la concentración plasmática de nicotina se ha reducido a la mitad. Durante esas 2 horas esta se distribuye y se metaboliza, principalmente en el hígado.

La metabolización hepática es la principal vía de eliminación de la nicotina, por medio de un grupo de enzimas denominadas enzimas del citocromo P450 (CIP) y a una aldehído oxidasa, que la transforman en cotinina [45].

La cotinina, a su vez, es capaz de interaccionar con los mismos receptores nicotínicos, pudiendo contribuir así a los efectos neurofarmacológicos que tiene la nicotina [46]. Sus niveles plasmáticos son entre diez y quince veces más elevados que los de la nicotina, puesto que su semivida es de unas 20 horas, y por eso mismo persiste en el organismo una media de cuatro días. Esto, junto con el hecho de que los niveles plasmáticos de cotinina son más estables que los de nicotina, la convierten en un buen medidor de la exposición (tanto activa como pasiva) al tabaco [11, 12].

Generalmente, al final del día, por la acumulación del consumo de varios cigarrillos y tras varias horas de uso, los niveles plasmáticos de nicotina (y por tanto de cotinina) son más elevados que los mencionados anteriormente [45].

Existen variaciones en los niveles plasmáticos de cotinina en personas con un consumo similar de tabaco que se pueden explicar por las diferencias en absorción y distribución, diferencias en la profundidad y duración de las inhalaciones, efecto del mentolado que contienen algunos cigarrillos y diferencias genéticas en el metabolismo y en la eliminación de la cotinina.

Algunos estudios recalcan la diferencia de metabolización nicotínica entre sexos, siendo esta mayor en varones fumadores; otros sugieren que la ingesta de comida produce un mayor aclaramiento de la nicotina por un aumento del flujo sanguíneo hepático, lo que justificaría la urgencia de fumar después de comer [47].

En mujeres fumadoras que mantienen el consumo durante la lactancia la nicotina se excreta también en la leche materna, que puede llegar hasta concentraciones de 0,5 mg/L en fumadoras severas [48].

3.13. Efectos farmacológicos de la nicotina sobre el organismo

Se conocen y se han estudiado muchos de los efectos farmacológicos de esta sustancia sobre el organismo, algunos beneficiosos y otros dañinos. Estos dependen siempre de la historia de exposición previa, de la vía de administración, del tiempo de exposición, de la cantidad ingerida y otros factores no conocidos.

En el primer grupo (de efectos beneficiosos) encontramos que, a corto plazo, la nicotina estimula algunos aspectos cognitivos como la concentración y la memoria (aunque a largo plazo los perjudique) [13].

También se ha demostrado que, durante las dos últimas décadas, entre los atletas se ha incrementado el uso del SLT (siglas que derivan del término *Smokeless Tobacco* y que se traducen como “tabaco sin humo”) [49].

El SLT hace referencia al consumo de tabaco mascado o esnifado, pero no fumado, y es utilizado por muchos deportistas puesto que mejora la concentración, ayuda con la relajación al disminuir la ansiedad e incluso llega a ser utilizado con el objetivo de controlar el peso [50].

El uso a largo plazo del SLT no ha logrado mejorar el desempeño físico en hombres de edad media [51]; sin embargo, los datos de un meta-análisis descubrieron que la nicotina mejora significativamente las habilidades motoras finas, el tiempo de alerta, atención-exactitud y respuesta [52].

A pesar de estos resultados, los tiempos de reacción y movimiento fueron similares en consumidores y no consumidores de SLT tras la absorción de la nicotina [53, 54]. Además, el tiempo de anticipación también era similar en ambos grupos.

Curiosamente, se encontró que la administración de nicotina transdérmica aumenta el rendimiento durante ejercicio de tipo aeróbico, puesto que retrasa la percepción de la fatiga, aumenta la tolerancia al dolor, reduce el apetito y potencia la lipólisis, promoviendo así la pérdida de peso [55, 56].

Ha sido sugerido que el SLT proporciona los efectos beneficiosos de la nicotina sin los efectos negativos del tabaco, sobre todo aquellos que se centran en el aparato respiratorio, a pesar de que se ha demostrado que el consumo regular de esta sustancia se asocia con un riesgo elevado de cáncer de orofaringe y enfermedades cardiovasculares [57, 58].

Pese a que todos estos efectos positivos del consumo de SLT están probados, se desaconseja firmemente el uso de esta sustancia por deportistas, puesto que los efectos

adversos siguen estando presentes y es una sustancia que afecta negativamente a la salud de sus consumidores [59].

Como contrapartida, al centrarnos en los efectos patogénicos de la nicotina nos encontramos con que, en líneas generales, ocasiona una estimulación a nivel central, estimulando el patrón de alerta del SNC, reforzando la liberación de neurotransmisores como la ACH, la dopamina y la serotonina, de manera que, tanto la abstinencia como el consumo de nicotina provocan cambios en el electroencefalograma y en el metabolismo cerebral [60].

También disminuye el tono muscular esquelético, produce desorientación en fumadores no habituales y no fumadores, provoca el aumento de la concentración plasmática de gastrina, vasopresina, prolactina, hormona adenocorticotrópica (ACTH), cortisol y hormona de crecimiento (GH), favorece fenómenos de aterogénesis (principalmente debida al monóxido de carbono del humo de los cigarrillos) [61], produce un incremento de leucocitos, fibrinógeno, hematocrito y un aumento de la coagulación, disminuye la actividad fibrinolítica, disminuye la producción endógena del plasminógeno, favorece la aparición de arritmias, la rigidez arterial, la migración y proliferación de miocitos vasculares y la disfunción endotelial, disminuye en aproximadamente un 15% la capacidad de transporte de oxígeno por la hemoglobina, favorece la agregación plaquetaria y, en dosis tóxicas, puede generar vómitos y parada respiratoria [4, 44, 62].

Cabe recalcar que está establecido que la dosis de nicotina es determinante, tanto en los efectos placenteros, como en los efectos provocados por su abstinencia, es decir, a mayor dosis consumida, mayor efecto beneficioso, mayor efecto perjudicial y mayor número e intensidad en los síntomas del síndrome de abstinencia [63].

3.14. Interacciones de la nicotina

El hábito tabáquico también produce un aumento de la velocidad de metabolización de varias sustancias, entre las que se encuentran ciertos fármacos como la teofilina, el propanolol, la fenacetina, el atenolol, el nifedipino, la imipramina, las benzodiazepinas y los opioides; y la cafeína, lo cual explicaría por qué al abandonar el consumo de tabaco los productos que contienen esta sustancia producen mayor excitación, ansiedad e insomnio [64].

Son manifiestas las interacciones potenciadoras recíprocas entre el consumo de la cafeína y de la nicotina, aunque no hay base farmacológica establecida que lo sustente, a pesar de que haya varios estudios relacionados con la materia [65, 66].

3.15. La nicotina sobre la hemodinámica cardíaca

Paralelamente a los efectos ya comentados, el consumo de nicotina provoca la activación de la médula adrenal, generando un aumento en la liberación de las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina), lo que influye en los efectos cardiovasculares, provocando un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial (PA), tanto sistólica como diastólica [4, 44].

Es decir, uno de los factores que se ven severamente influenciados por el consumo de nicotina es la hemodinámica cardíaca.

Esta hemodinámica se define por una serie de parámetros que nos aportan una visión general del estado del sistema vascular, entre los cuales cabe destacar el Índice Cardíaco (IC), que relaciona el gasto cardíaco con la superficie corporal. El GC, a su vez, se obtiene mediante el producto de la FC y el volumen sistólico (VS) [67].

3.16. El gasto cardíaco y sus factores determinantes

El GC se define como “volumen de sangre que bombea el corazón cada minuto” y generalmente ronda los 5 L/minuto en adultos. Esta cifra varía en función del grado de actividad física, metabolismo, edad, tamaño del cuerpo, volumen corporal y sexo (es un 10-20% menor en mujeres aproximadamente), a pesar de que todas estas variaciones sean corregidas con el IC [67].

Depende principalmente de dos factores, por un lado, de los factores intrínsecos, es decir, aquellos propios del aparato cardiovascular, y por otro lado de los extrínsecos, fundamentalmente compuestos por el sistema nervioso autónomo (SNA) o vegetativo.

Los factores intrínsecos son los siguientes: la ley de Frank-Starling, el retorno venoso, la precarga y la postcarga.

El mecanismo de Frank-Starling se refiere a la capacidad del corazón para adaptarse a las cargas variables de sangre que recibe, impulsándola e impidiendo que se generen en las venas excesivos lugares donde la corriente sanguínea fluya muy lentamente o se detenga. Cuanto mayor es el llenado ventricular, mayor fuerza de contracción cardíaca, generada por la distensión de las fibras del músculo cardíaco, siempre dentro de unos límites fisiológicos, esta es la ley de Frank-Starling.

El retorno venoso es uno de los principales factores que controlan el volumen de sangre impulsado cada minuto por la bomba cardíaca. Se define como la cantidad de sangre que fluye desde las venas hacia la aurícula derecha (AD) cada minuto, siendo, en condiciones fisiológicas, equivalente al GC.

En lo referente a la precarga, una buena definición sería “volumen ventricular telediastólico que depende fundamentalmente de la volemia y de su distribución, además de la posición corporal, la presión intratorácica, el tono venoso, entre otros”.

En cambio, la “resistencia que debe vencer el miocardio una vez se ha iniciado la contracción de las fibras musculares del ventrículo izquierdo para poder abrir la válvula aórtica y expulsar la sangre hacia la arteria aorta” es una definición que concuerda mejor con el término de postcarga.

Los principales factores que influyen en la postcarga son, para el ventrículo izquierdo (VI), las resistencias vasculares sistémicas (RVS) o periféricas; y, para el ventrículo derecho (VD), las resistencias venosas pulmonares (RVP). Estas resistencias dependen esencialmente de la viscosidad del plasma y del radio del vaso sanguíneo; a mayor viscosidad y menor radio, mayores resistencias.

El SNA, el principal factor extrínseco que regula el GC, puede actuar sobre el músculo liso de la pared vascular, contrayendo el vaso y aumentando las resistencias a través del simpático y disminuyéndolas a través del parasimpático. Además, los nervios simpáticos y parasimpáticos están distribuidos por el músculo cardíaco, controlados también por el SNA, ejerciendo una acción cronotrópica e inotrópica positiva, aumentando la FC y la

contractibilidad cuando se estimula el simpático y disminuyéndola cuando se estimula el parasimpático [67].

Todos estos mecanismos de funcionamiento operan de manera integrada para mantener un GC constante.

En condiciones fisiológicas los factores intrínsecos son más lentos y menos eficaces que los extrínsecos; sin embargo, ante situaciones patológicas como la de una insuficiencia cardíaca, el SNA no consigue mantener un GC dentro de valores aceptables, por lo que la sangre se acumula en los ventrículos, posteriormente estos se dilatan y es ahí donde los factores intrínsecos, sobre todo la ley de Frank-Starling, son decisivos para aumentar la fuerza de contracción cardíaca y así aliviar al corazón de su sobrecarga.

Al verse claramente afectadas la FC y la PA por el consumo de nicotina, se hace evidente que el GC y otros parámetros de la hemodinámica cardíaca también deben estar alterados.

El aumento de estos valores podría contribuir a los diferentes grados de adicción, pero también al desarrollo de diferentes enfermedades cardiovasculares.

3.17. La impedancia cardiotorácica

Para la realización de este estudio ha sido utilizada la impedancia cardiotorácica, una técnica no invasiva y de fácil realización, que permite obtener los valores de la hemodinámica cardíaca utilizando una corriente eléctrica generada y registrada por ocho electrodos colocados simétricamente sobre la caja torácica del sujeto de estudio.

Cuatro de estos electrodos se encargan de emitir la corriente eléctrica, denominados “electrodos de corriente” y otros cuatro de registrar los cambios de voltaje acontecidos, denominados “electrodos de voltaje” [68].

Estos electrodos se colocan de forma simétrica a ambos lados del cuello de manera que los electrodos de corriente se encuentren por encima de los electrodos de voltaje y a

ambos lados del tórax, en la línea axilar media, a nivel de la apófisis xifoides, solo que esta vez los electrodos de corriente se encuentran por debajo de los electrodos de voltaje.

Una corriente alterna de baja intensidad (variable dependiendo del fabricante), fluye a lo largo de los cuatro electrodos de corriente mientras que los cuatro electrodos de voltaje (situados internamente a los de corriente) registran cambios temporales en el voltaje. Estos electrodos también son utilizados para generar una curva de electrocardiograma (ECG).

El método se basa en los cambios en la resistencia eléctrica del tórax durante los latidos cardíacos [69]. Estos cambios ocurren durante la salida de sangre del corazón e influyen así en la señal registrada por el mecanismo de impedancia: encontramos un aumento del volumen de la aorta, del volumen de sangre existente en la circulación pulmonar y del flujo sanguíneo laminar de los grandes vasos [70].

Con la frecuencia eléctrica utilizada, cuyo voltaje se encuentra generalmente entre 10 kHz y 100 kHz, los eritrocitos, en general, no conducen la corriente eléctrica, gracias a los movimientos Brownianos que mantienen su orientación. Así, la corriente eléctrica fluye a través de los vasos sanguíneos rodeándolos, reduciendo la conductividad eléctrica.

El flujo laminar provoca que estos eritrocitos se dispongan paralelamente a la dirección del flujo y de este modo la corriente eléctrica se topa con superficies de sección transversal más pequeñas, incrementando así la conductividad [71].

Como resultado de la “Ley de Ohm”, cuando una corriente de intensidad constante fluye a través del tórax, los cambios de voltaje en ella son directamente proporcionales a los cambios de resistencia.

La resistencia total del tórax, conocida como resistencia básica (Z_0), es el resultado de la suma de las resistencias individuales de cada uno de los siguientes componentes: el tejido adiposo, el corazón, los músculos esqueléticos, los vasos sanguíneos, los pulmones, los huesos y, por supuesto, el aire [69].

Esta técnica hace posible la determinación del VS, el contenido del fluido torácico (CFT) que definirá la precarga, las RVS que nos orientan hacia la postcarga, el índice de

resistencia vascular sistémica (IRVS), el índice de aceleración que nos informa sobre la contractibilidad, el índice de velocidad, el periodo de pre-eyección, el tiempo de eyección del VI, la relación de tiempo sistólico y la frecuencia cardíaca [68].

Hay muchos factores que complican la medición de la impedancia (frecuencia respiratoria, cantidad de grasa corporal, volumen corporal, etc.), pero estos se eliminan mediante el uso de filtros electrónicos y diversas fórmulas [68, 72] de manera que la técnica nos permite obtener una medida exacta de los parámetros anteriormente mencionados.

La impedancia cardiotorácica es una técnica en auge que está siendo utilizada en muchos departamentos de salud de todo el mundo: como seguimiento de la hipertensión arterial (HTA), diagnóstico y toma de decisiones clínicas en la disnea, la hipertensión pulmonar, ventilación mecánica, cuidados postquirúrgicos tras la realización de un bypass, en unidades de cuidados intensivos (UCI) y en pacientes dializados, entre otros [73 – 79].

“Figura 5”: Dispositivo de impedancia cardiotorácica CardioScreen® 1000 [80].



3.18. Finalidad y justificación del estudio

La finalidad de este estudio es medir y cuantificar, mediante impedancia cardiotorácica, los efectos que tiene una dosis de nicotina equivalente a la cantidad consumida en un cigarrillo (2 mg de Nicorette® Bucomist) sobre el IC y la relación de estos con el consumo regular o no de tabaco, para conocer el efecto de esta droga sobre la hemodinámica cardíaca y sobre la fisiología humana.

Así podremos esclarecer la materia en cuanto a los efectos, tanto perjudiciales como beneficiosos, que esta droga posee y adecuar los programas de deshabituación tabáquica para conseguir mayor eficacia, mayores tasas de abandono y menores tasas de recaída puesto que, hoy en día, este sigue siendo uno de los problemas principales de la salud pública española y la primera causa evitable de enfermedad, invalidez y muerte en todo el mundo [7].

Resumiendo lo planteado, en este estudio nos centramos en el análisis del comportamiento de la hemodinámica cardíaca – FC, IC e IS – como respuesta a la acción de la nicotina sobre el organismo, para trasladar los resultados a la práctica clínica.

4. HIPÓTESIS

El consumo de sustancias que contengan nicotina produce un aumento del gasto cardíaco.

5. OBJETIVOS

5.1. General

El objetivo general es medir el IC en pacientes a los que se les administra una dosis de nicotina pulverizada equivalente a la cantidad encontrada en un cigarrillo utilizando un dispositivo de impedancia cardiotorácica.

5.2. Específicos

Los objetivos específicos son:

- Conocer el efecto de la nicotina sobre la FC, el IS y el IC.
- Comparar el incremento del IC en los sujetos fumadores y no fumadores.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Pregunta PICO

El planteamiento de la pregunta clínica se realizó siguiendo el formato PICO (Paciente – Intervención – Comparación – Resultado):

- ¿Grupo de pacientes o población de interés?: En la población general.
- ¿Qué intervención se quiere considerar?: La administración de una dosis de nicotina 2 mg, marca Nicorette® Bucomist pulverizada.
- ¿Qué alternativa se quiere comparar con la intervención?: La no administración de nicotina.
- ¿En qué resultado medible se está interesado?: En el GC, expresado por el IC.

Así la pregunta queda formulada de la siguiente manera: ¿Qué efecto tiene la administración de una dosis de nicotina de 2 mg, marca Nicorette® Bucomist, pulverizada, sobre el GC, expresado por el IC, en la población general?

6.2. Tipo de estudio

Este es un estudio analítico retrospectivo que obtiene la información de la base de datos de un estudio previo experimental, de tipo transversal y controlado por medidas repetidas, denominado “Estudio de la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la adicción al consumo de nicotina”.

La valoración inicial de los candidatos se realizó, como ya se ha comentado anteriormente, entre los pacientes sometidos voluntariamente al programa de deshabituación

tabáquica y los trabajadores del centro, pero solo aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión fueron incluidos finalmente.

Vamos a valorar la diferencia entre medias en datos pareados.

Obtendremos los datos de interés para nuestro ensayo clínico de aquellos datos recopilados por el equipo de médicos del Hospital Arnau de Vilanova en un estudio sobre la alteración de la FC en pacientes fumadores y no fumadores.

6.3. Población de estudio

6.3.1. Descripción de la muestra:

La muestra total, de 52 pacientes, la conforman dos poblaciones, una en la que se incluyeron sujetos fumadores, y otra en la que se incluyen sujetos no fumadores. A ambos grupos de pacientes se les realizará una anamnesis detallada y se recogerán datos para evaluar su estado de salud actual y su grado de consumo de tabaco; posteriormente serán sometidos a la administración de una misma dosis de nicotina y se recogerán los valores antes y después de esta.

Los resultados obtenidos de cada individuo tras la administración de nicotina serán comparados con los valores previos del individuo en sí mismo y también con los de la otra población a la que no pertenecen.

6.3.2. Criterios de inclusión:

Solo se aceptan en el estudio aquellos pacientes que son mayores de edad y pueden firmar el consentimiento informado por escrito (Anexo 11.1) y previamente han leído la hoja de información al paciente (Anexo 11.2).

Los pacientes son adultos entre los 18 y los 60 años de edad. Respecto a los pacientes fumadores, el hábito tabáquico debe ser mínimo de 10 cigarrillos por día y deben haber expresado su voluntad para abandonar el consumo del tabaco.

6.3.3. Criterios de exclusión:

Se excluyen aquellos sujetos que no estén dispuestos a firmar el consentimiento informado, que se nieguen a seguir los procedimientos del protocolo y aquellos pacientes que padezcan alguna patología inestable en los 6 meses previos a la realización de las pruebas, puesto que se puede poner en riesgo su salud por la administración de la dosis de nicotina.

También se excluyen aquellos que estén tomando medicación psiquiátrica, presenten dependencia a algún tipo de droga o estén bajo prescripción de medicación que pueda interferir con los resultados del estudio y aquellos pacientes que padezcan algunas de las patologías o cumplan alguna de las condiciones descritas en la “Tabla 3”, puesto que estas son limitaciones de la impedancia cardiotorácica y contraindicaciones relativas [80].

“Tabla 3”: Limitaciones de la impedancia cardiotorácica.

- Shock séptico.
- Regurgitación de la válvula aórtica y defecto del septum.
- Esclerosis aórtica severa y prótesis aórticas.
- Edema pulmonar [81].
- Hipertensión severa (PA media (PAM) > 130 mmHg).
- Arritmia cardíaca.
- Antecedentes de extrasístoles numerosas [68].
- Taquicardia con un ritmo cardíaco superior a 200 lpm.
- Pacientes con alturas menores de 120 cm o mayores a 230 cm.
- Pacientes con pesos menores de 30 kg o mayores de 155 kg.
- Balón aórtico.

6.3.4. Procedencia de los sujetos:

Es un ensayo clínico abierto que se realiza en un solo centro. Los sujetos del estudio son ciudadanos españoles residentes en la Comunidad Valenciana y proceden principalmente de una consulta de deshabituación tabáquica del Hospital Arnau de Vilanova; el resto de los sujetos participaron de manera voluntaria y fueron reclutados entre el personal sanitario del hospital.

Los investigadores principales son: (1) Dr. José Belda Ramírez, (2) Dra. Susana Calvo Pascual y (3) Dr. Rafael Peris Cardell.

6.3.5. Duración del reclutamiento:

El reclutamiento de los participantes en este estudio comenzó en mayo de 2013 y concluyó en diciembre de 2013.

6.3.6. Método de muestreo:

Utilizamos un muestreo simple sistemático sin reposición. Disponemos de un solo grupo de estudio, por lo que no necesitaremos ningún método de distribución.

Al analizar los resultados diferenciamos los resultados de los fumadores y de los no fumadores mediante el índice de consumo cigarrillos/día recogido en la anamnesis.

6.3.7. Cálculo del tamaño de la muestra:

Para conseguir una potencia del 80% con un error alfa del 0,05 el tamaño muestral estimado en la variable más desfavorable fue de 37 pacientes.

Sin embargo, si también consideramos un porcentaje de pérdidas del 10%, podemos estimar una muestra de 40 pacientes.

6.3.8. Problemas éticos:

Este estudio no presenta ningún problema ético de importancia, puesto que se ha utilizado una técnica no invasiva y el procedimiento no supone ningún riesgo para los pacientes.

La administración de nicotina en las dosis que van a ser usadas no supone ningún perjuicio a la salud del paciente, ni a corto ni a largo plazo.

Los pacientes además se sometieron a unos criterios de inclusión y exclusión para evitar aquellas edades extremas, tratamientos y enfermedades que puedan resultar comprometedoras para la salud del paciente.

Además, el anonimato y la intimidad de los sujetos serán preservados en todo caso, como ya se explica en el apartado 6.4.2 “Descripción y definición de la intervención”.

Los pacientes serán informados de todo el proceso, de sus efectos secundarios y de los factores de riesgo, y del proceso de recogida de información para mantener su privacidad en el consentimiento informado.

Además, este estudio dispone de la aprobación del Comité de Ética previa a la realización de cualquiera de las pruebas relatadas anteriormente (Anexo 11.3).

6.4. Variables y controles

6.4.1. Descripción de las variables y de los controles (positivos y negativos):

En este estudio el grupo control lo conforman los pacientes no fumadores y el grupo de estudio lo conforman aquellos pacientes fumadores. Todos los sujetos recibirán la misma dosis de nicotina, en la misma concentración y por la misma vía de administración.

6.4.2. Variable independiente:

La variable independiente en nuestro estudio es la nicotina suministrada a los pacientes en dos pulverizaciones de manera simultánea. La dosis será de 2 mg, marca Nicorette® Bucomist.

6.4.3. Variables dependientes:

En este estudio se evalúan una serie de variables dependientes, medidas por mecanismo de impedancia cardiotorácica o mediante otras pruebas explicadas en el apartado 6.5.1. “Métodos de diagnóstico”.

Estas variables son:

- Frecuencia cardíaca.
- Índice cardíaco.
- Índice sistólico.

6.4.4. Variables intervinientes:

En este estudio se toman una serie de variables que pueden intervenir en los resultados del estudio y conviene tener controladas. Este grupo de variables se subdivide a su vez en variables cualitativas o cuantitativas.

Como variables cualitativas encontramos las siguientes:

- Sexo.
- Edad.
- Consumo de tabaco.
- Antecedentes personales (AP) cardiovasculares.
- AP neumológicos.
- Otros AP.
- Antecedentes familiares cardiovasculares.
- Antecedentes familiares neumológicos.
- Otros antecedentes familiares.
- Tratamientos actuales.

Por su parte, el índice cigarrillos/día es la única variable cuantitativa, en concreto discreta, que encontramos en este grupo, utilizada para cuantificar el consumo puntual de cada paciente.

6.5. Procedimientos y protocolos

6.5.1. Métodos de diagnóstico:

Utilizamos la impedancia cardiotorácica para medir los valores hemodinámicos y así analizar el efecto de la nicotina sobre el índice cardíaco.

Sin embargo, antes de someter a los pacientes a esta se realizaron una serie pruebas entre las que se incluían, primero, una anamnesis detallada en consulta de los pacientes seleccionados y la recogida manual de los siguientes datos:

- Edad.
- Sexo.
- Antecedentes patológicos:
 - Cardíacos.
 - Neumológicos.
 - Otros.
- Antecedentes familiares:
 - Cardíacos.
 - Neumológicos.
 - Otros.
- Índice cigarrillos/día.
- Seguimiento de algún tratamiento cardíaco, pulmonar o de otro tipo que pudiera interferir con los resultados de la prueba (TratO).

Una vez recogidos todos estos datos, se situó al paciente en una camilla en decúbito supino con una inclinación del tronco de 45° y se colocó el dispositivo de impedancia cardiotorácica (CardioScreen 1000, Medis®, Germany), con el que registramos:

- Frecuencia cardíaca (FC).
- Índice sistólico (IS).
- Índice cardíaco (IC).
- Volumen sistólico (VS).
- Resistencia básica (Z0).

Estos datos fueron recogidos antes y después de la administración de la nicotina, por lo que están identificados como “post” aquellos que se hayan realizado tras el pico de acción de esta (pasados 2 minutos).

Los dos últimos datos no son relevantes en este estudio, pero se mencionan puesto que son valores importantes que reflejan la hemodinámica cardíaca y podrían resultar de utilidad en la discusión.

6.5.2. Descripción y definición de la intervención:

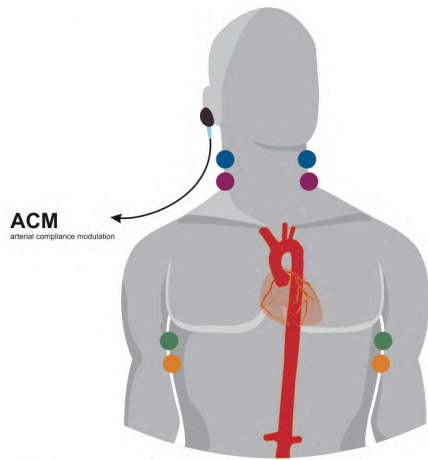
La intervención tuvo lugar en una consulta médica del centro de deshabituación tabáquica del que se obtuvieron a los participantes del estudio, el Hospital Arnau de Vilanova, por un médico especialista en neumología.

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, se realizó una anamnesis detallada de los pacientes y se obtuvieron los datos de interés para el procedimiento. Todo esto explicado en el apartado anterior 6.4.1 de “Métodos de diagnóstico”.

Tras la obtención de datos se procedió con la prueba de impedancia cardiotorácica (CardioScreen 1000, Medis®, Germany). Esta es una técnica de monitorización continua no invasiva en la que se colocan cuatro electrodos duales sobre el tórax, concretamente en la línea media axilar, y el cuello del paciente distribuidos de manera simétrica como podemos observar en la “Figura 6” [80] para medir la resistencia del flujo a la corriente generada (por cuatro de los electrodos) y registrada (por los electrodos restantes).

Mediante el dispositivo denominado “Modulador de la distensibilidad arterial (ACM)” se valora el tiempo que tarda el impulso originado por la contracción cardíaca en ascender por la carótida y llegar a las arterias del lóbulo de la oreja derecha, valorando así la distensibilidad arterial y mejorando la sensibilidad de la prueba.

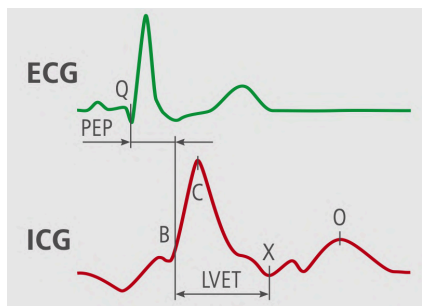
“Figura 6”: Colocación de los electrodos de la impedancia cardiotorácica.



“ACM”: modulador de la distensibilidad arterial [80].

Así se obtuvieron los datos mencionados en el apartado 6.4.1 de “Métodos de diagnósticos” y las curvas de ECG e impedancia cardiotorácica mostradas en la “Figura 7” [82].

“Figura 7”: Curvas generadas por el mecanismo de impedancia cardiotorácica.



Se pueden observar las curvas de ECG e impedancia cardiotorácica (ICG). Valores: “Q” principio de la despolarización ventricular, “PEP” periodo pre-eyección, “B” apertura de la válvula aórtica, “C” flujo sistólico máximo, “X” cerrado de la válvula aórtica, “O” apertura de la válvula mitral y “LVET” tiempo de eyección ventricular izquierdo.

Al inicio del procedimiento se colocó al paciente en decúbito supino sobre una camilla con una angulación del tronco de 45° respecto a la horizontal y, una vez colocados los electrodos, se le proporcionó un intervalo de 10 minutos en reposo para evitar errores de registro en los valores. Se comenzó a monitorizar con el equipo de impedancia y tras 5 minutos se procedió con la administración de nicotina.

Se puede pensar que la corriente eléctrica administrada por el dispositivo de impedancia cardiotorácica podría ser percibida por el paciente como pequeñas descargas eléctricas dolorosas, pero no es así. Esta corriente es de muy bajo voltaje (1.5 mA, 86 kHz) [80], por lo que este no recibe ningún tipo de estímulo doloroso relacionado con la descarga de los electrodos.

Los sujetos recibieron 2 pulverizaciones de nicotina (2 mg, Nicorette® Bucomist) mientras se mantenía la monitorización un total de unos 15 minutos (a pesar de que el tiempo aproximado en el que se produce el pico de concentración plasmática de nicotina son 2 minutos).

Una vez finalizado el registro se retiraron los electrodos y se dio por finalizada la prueba.

6.5.3. Métodos de recogida de datos, registro y almacenamiento:

Los datos de esta prueba fueron registrados en un ordenador portátil y analizados por el programa “Cardiovascular Lab”, que muestra las curvas de impedancia y el electrocardiograma, además de todos los datos mencionados en el apartado 6.4.1 “Métodos de diagnóstico”.

Después fueron almacenados en un documento Microsoft Excel®, en el que los pacientes se identificaron con su número de la seguridad social, para después poder acceder a sus expedientes si era necesario.

6.5.4. Estrategia propuesta de análisis de datos:

Los datos serán analizados mediante la plataforma de Microsoft Excel®, que nos ofrecerá la posibilidad de elaborar análisis estadísticos y comparar variables, realizando un estudio completo de los datos obtenidos.

6.5.5. Instalaciones e instrumentación:

Este estudio se llevó a cabo en la consulta de deshabituación tabáquica del Hospital Arnau de Vilanova, Calle de Sant Clement, 12; CP 46015, en Valencia.

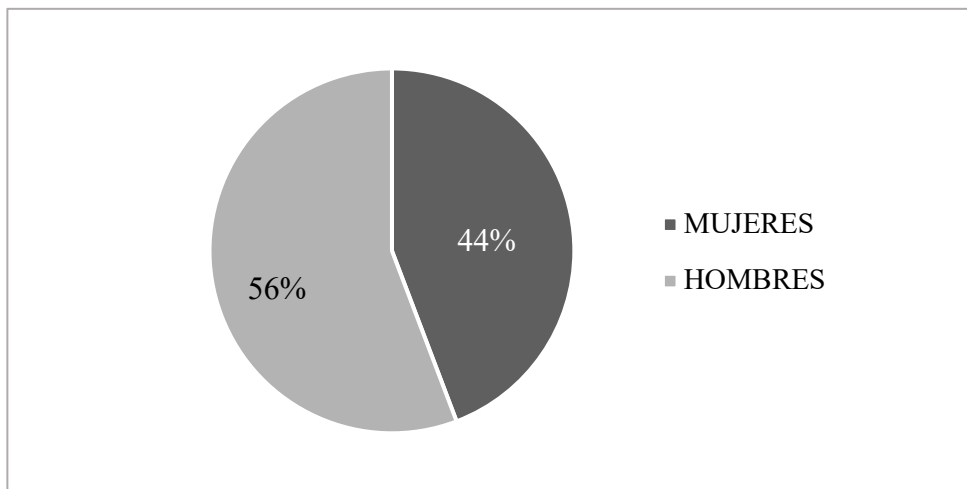
Las instalaciones utilizadas durante el procedimiento son:

- a) Los Laboratorios de Estudio del Sueño o Función Pulmonar de los Servicios de Neumología que cuentan con su propio equipo y personal experto.
- b) Servicio de Bioquímica para la determinación de la cotinina en orina.

7. RESULTADOS

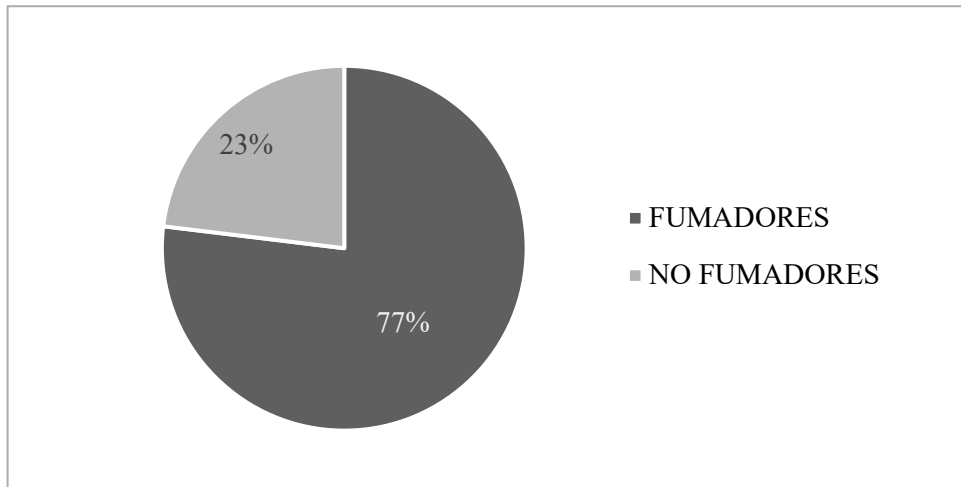
Para aportar cierta información sobre nuestra muestra de estudio, es interesante profundizar en ciertas características como son el sexo, fumadores o no fumadores, el nivel de consumo (medido en consumo de cigarrillos/día) y la presencia de antecedentes personales cardiovasculares, neumológicos u otros.

“Gráfico 5”: Distribución de la muestra en función del sexo.



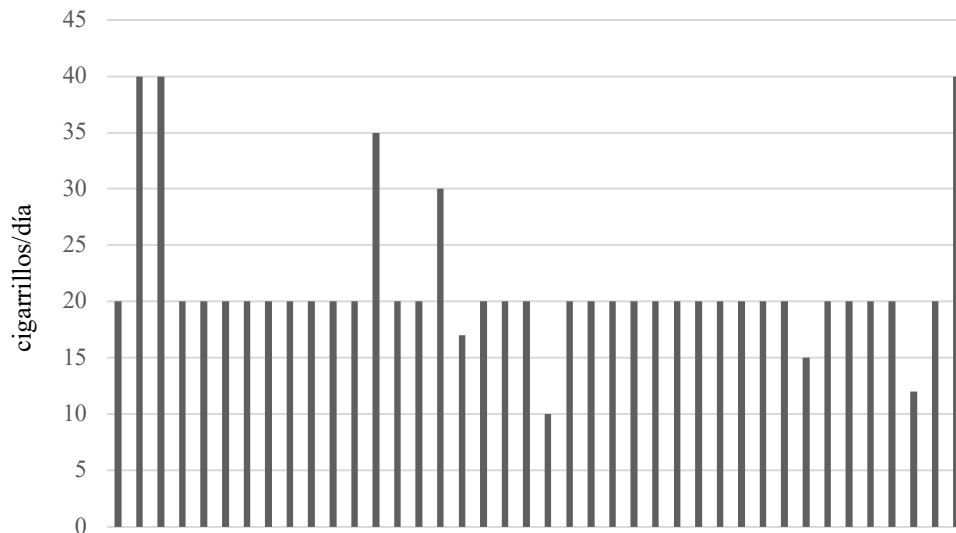
Nuestra muestra está conformada por 23 pacientes del sexo femenino y 29 del sexo masculino, distribuyéndose en porcentajes de 44% y 56% respectivamente.

“Gráfico 6”: Distribución en función de si son o no son fumadores.



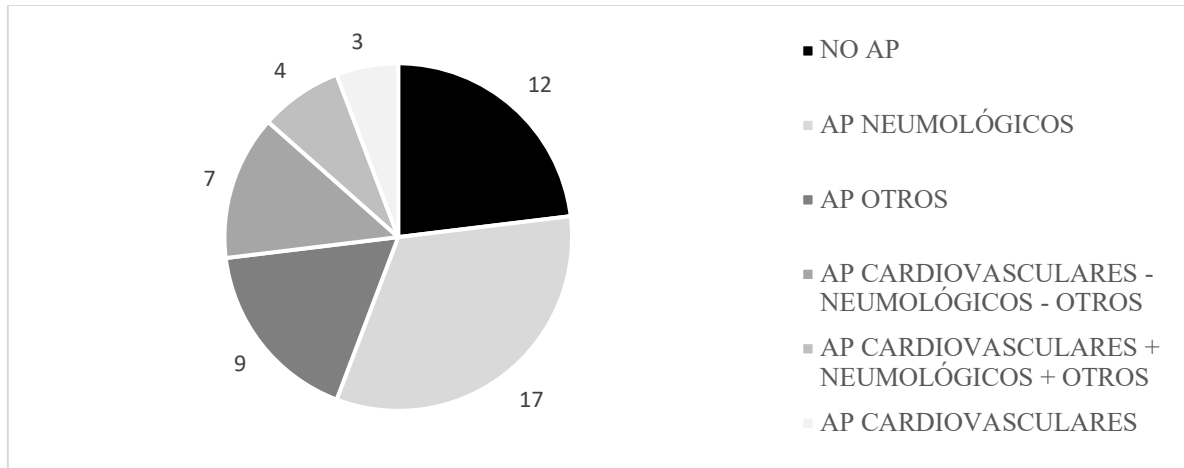
La muestra está conformada por 12 individuos no fumadores y 40 fumadores, constituyendo un 23% y un 77% respectivamente.

“Gráfico 7”: Distribución en función del grado de consumo en los pacientes fumadores.



Cómo se puede observar en el gráfico, la mayor parte de nuestra muestra tiene un consumo aproximado de 20 cigarrillos/día, aproximadamente el 78% de los fumadores. Solo 5 pacientes tenían un consumo superior (con un máximo de 40 cigarrillos día) y 4 un consumo menor.

“Gráfico 8”: Distribución según la existencia o no de antecedentes personales de enfermedad.



En nuestra muestra de estudio, 12 pacientes no presentaban ningún tipo de AP, de los 50 restantes: 17 presentaban sólo AP neumológicos, 3 sólo cardiovasculares, 9 otros AP y el resto una mezcla.

Para evaluar el GC vamos a medir el IC, que resulta de la división del GC por el área de superficie corporal (ASC), y se mide en l/min/m², por lo que es un valor más preciso y ajustado a las características del paciente, concretamente al volumen de sangre circulante que varía en función del ASC.

Nuestra hipótesis nula es $H_0: \mu_d = 0$, siendo μ_d el promedio poblacional de las diferencias entre las dos poblaciones, que si fuera igual a 0 significaría que no hay diferencia entre las dos medias a comparar, por lo que $H_0: \mu_{ICantes} = \mu_{ICdespués}$.

Quedando así la hipótesis alternativa $H_A: \mu_{ICantes} < \mu_{ICdespués}$ ($H_A: \mu_d < 0$), puesto que queremos demostrar que los valores del IC posteriores a la administración de nicotinas serán mayores que los recogidos previos a esta.

En la “Tabla 4” y “Tabla 5” podemos observar los datos del IC recogidos y las diferencias entre los valores pre y post administración de nicotina.

“Tabla 4” y “Tabla 5”: Datos utilizados para la realización de la estadística del IC.

P	IC	ICpost	d _i
1 – NF	4,1	4,2	-0,1
2 – NF	2,6	2,7	-0,1
3 – NF	2,8	3,3	-0,5
4 – NF	2	2	0
5 – NF	3,6	3,9	-0,3
6 – NF	2,5	2,8	-0,3
7 – NF	3,6	4,1	-0,5
8 – NF	2,8	3,4	-0,6
9 – NF	3,4	3,7	-0,3
10 – NF	2,6	2,7	-0,1
11 – NF	3,1	3,9	-0,8
12 – NF	3,1	3,1	0

P	IC	ICpost	d _i
13 – F	2,4	3,1	-0,7
14 – F	2,7	3,3	-0,6
15 – F	2,7	3,0	-0,3
16 – F	2,0	2,3	-0,3
17 – F	2,3	2,1	0,2
18 – F	2,4	2,6	-0,2
19 – F	3,9	4,4	-0,5
20 – F	3,6	3,2	0,4
21 – F	2,4	2,8	-0,4
22 – F	2,2	2,5	-0,3
23 – F	3,0	3,7	-0,7
24 – F	2,6	2,9	-0,3
25 – F	3,1	2,9	0,2
26 – F	2,6	2,8	-0,2
27 – F	2,4	2,7	-0,3
28 – F	3,0	3,3	-0,3
29 – F	3,4	3,9	-0,5
30 – F	2,8	3,6	-0,8
31 – F	2,4	3,1	-0,7
32 – F	3,1	2,7	0,4
33 – F	2,9	3,0	-0,1
34 – F	3,5	3,8	-0,3
35 – F	2,4	2,6	-0,2
36 – F	3,4	3,5	-0,1
37 – F	3,6	4,6	-1
38 – F	2,8	3,1	-0,3
39 – F	3,6	3,9	-0,3
40 – F	3,5	4,0	-0,5
41 – F	1,8	2,0	-0,2
42 – F	3,4	3,6	-0,2
43 – F	3,5	3,8	-0,3
44 – F	3,6	4,3	-0,7
45 – F	3,1	3,6	-0,5
46 – F	3,7	4,6	-0,9
47 – F	3,2	3,8	-0,6
48 – F	2,6	2,8	-0,2
49 – F	3,5	3,8	-0,3
50 – F	3,8	4,1	-0,3
51 – F	3,9	4,2	-0,3
52 – F	2,7	3,0	-0,3

Tabla 4 (izquierda) y Tabla 5 (derecha). En la Tabla 4 apreciamos IC e IC post (antes y después de la administración de nicotina respectivamente) de los pacientes no fumadores (NF) y en la Tabla 5 los mismos datos, pero con respecto a los pacientes fumadores (F). “d_i” representa las diferencias entre los datos de IC pre y post administración ($d_i = IC - IC_{post}$) en cada uno de los casos.

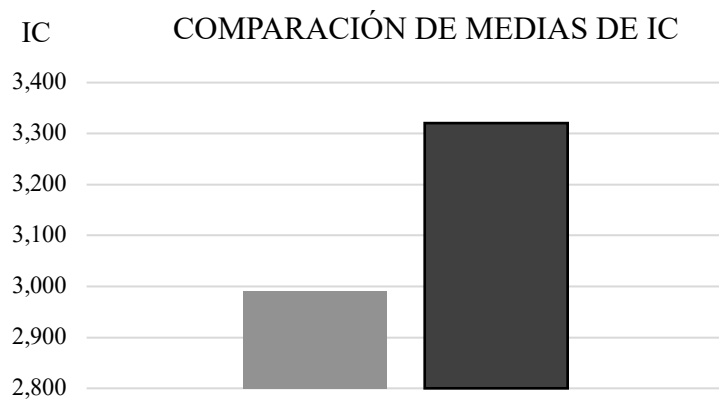
La media de las diferencias (\bar{x}_d) en toda la muestra de pacientes, incluyendo fumadores y no fumadores es de -0,329 como podemos observar en el “Gráfico 9” y la desviación estándar (S_d) es de 0,293. Así calculamos (siguiendo la fórmula de la “Figura 8”) que el estadístico de prueba (t_c) es de -7,146 donde “n” equivale al número de sujetos que participan en el estudio.

Si recurrimos a la tabla de la distribución del valor t-student, con un valor de t de -7,146 y siendo los grados de libertad (GL): n - 1, podemos aceptar un nivel de significancia incluso menor al 0,05.

“Figura 8”: Fórmula para el cálculo del estadístico de prueba.

$$t = \frac{\bar{x}_d}{S_d / \sqrt{n}}$$

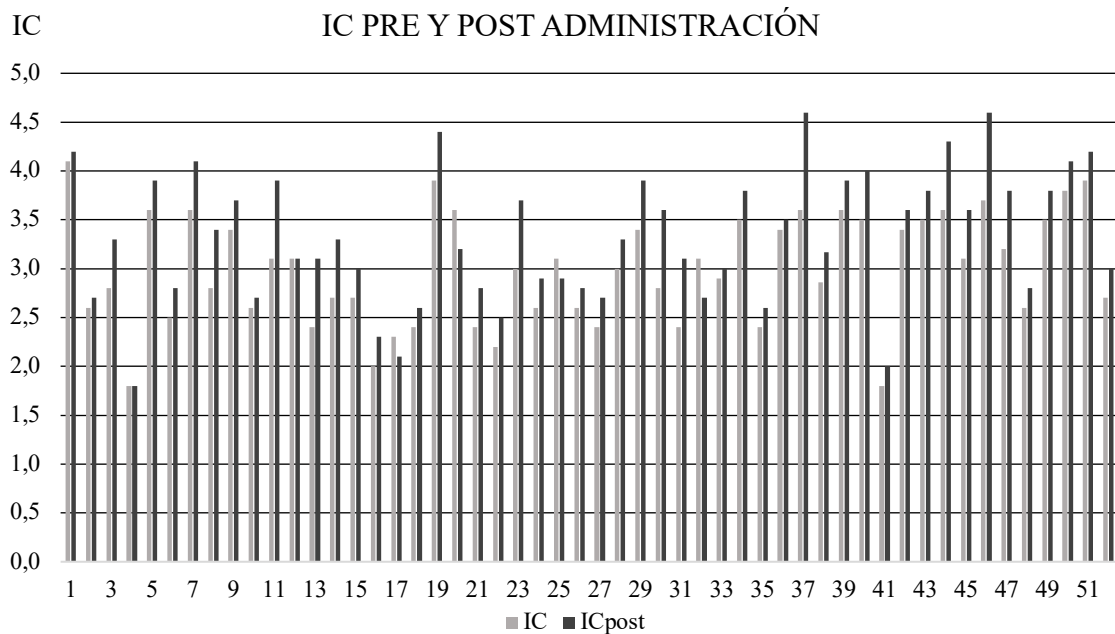
“Gráfico 9”: Comparación de media de IC pre y post pulverización de nicotina.



Comparación de medias de valores de IC antes (gris) de la administración de nicotina pulverizada y después (negro).

Además, si calculamos el p-value utilizando el valor de la t-student obtenida previamente y los grados de libertad, el p-value para la cola izquierda de la curva que nos confirmaría la hipótesis alternativa $H_A: \mu_d < 0$ nos da un valor de p de 0,001 (lo que es un valor cercano a 0).

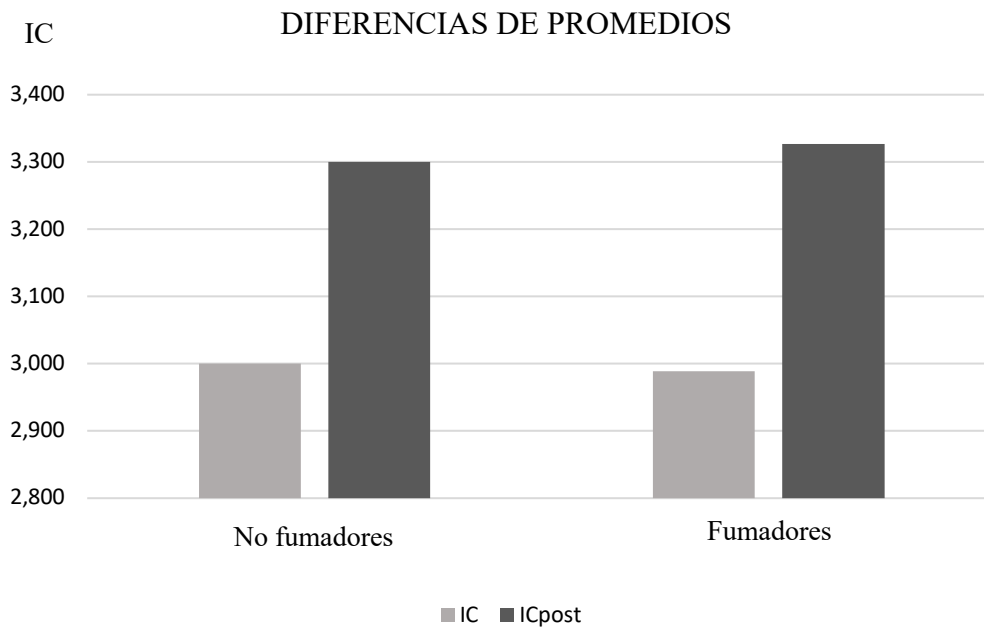
“Gráfico 10”: Valores individuales sobre el IC en cada individuo.



Considerando el valor de la t-student y el p-value rechazamos H_0 y se acepta la H_A , considerando que la diferencia de medias es significativa, por tanto, hay evidencia suficiente para concluir que los valores de IC obtenidos tras la administración de nicotina son mayores que los obtenidos previos a la administración de esta, con una significación menor al 0,05.

Por otro lado, si valoramos los datos de no fumadores y fumadores por separado (esquemático en “Tabla 6”), podemos observar cómo en no fumadores la media del IC es de 3,000 y la media del ICpost es de 3,300; mientras que en fumadores la media del IC es de 2,989 y la media del ICpost es de 3,327. Así el promedio de las diferencias (x_d) en no fumadores es de -0,300 y en fumadores es de -0,338 (“Gráfico 11”).

“Gráfico 11”: Comparación de los promedios del IC en fumadores y no fumadores.



Es interesante destacar esta diferencia de promedios en fumadores y no fumadores, puesto que la variación del IC sigue siendo aproximadamente la misma independientemente de los años fumados y del nivel de adicción.

“Tabla 6”: Diferencia entre los datos de IC en pacientes fumadores y no fumadores.

	Promedio IC	Promedio ICpost	Promedio de d_i
NO FUMADORES	3,000	3,300	-0,300
FUMADORES	2,989	3,327	-0,338

Utilizando el mismo método que anteriormente, debemos analizar la diferencia de promedios de las diferencias de IC en no fumadores y en fumadores.

Nuestra hipótesis nula es $H_0: \mu_{IC \text{ no fumadores}} = \mu_{IC \text{ fumadores}}$, que si fuera igual a 0 significaría que hay diferencia entre las dos medias a comparar, por lo que nuestra hipótesis alternativa en este caso queda $H_A: \mu_{IC \text{ no fumadores}} \neq \mu_{IC \text{ fumadores}}$.

Tenemos por tanto el grupo de no fumadores (Grupo A) y fumadores (Grupo B): la media del incremento del IC en el grupo A (x_A) es de -0,300 y en el grupo B (x_B) de -0,338, la desviación estándar del grupo A (s_A) es de 0,255 y del grupo B (s_B) de 0,306. Siguiendo las fórmulas de la “Figura 9”, siendo N el tamaño muestral de cada grupo, obtenemos un valor de t de -0,44.

“Figura 9”: Cálculo de la t de student para dos muestras independientes.

$$SED = \sqrt{s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2} \quad t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{SED}.$$

Al recurrir a la tabla del t-student con el valor obtenido de la t y los GL obtenidos de estos grupos, equivale a una significación mayor del 0,05; por lo que la diferencia del incremento del IC en fumadores y no fumadores no es significativa.

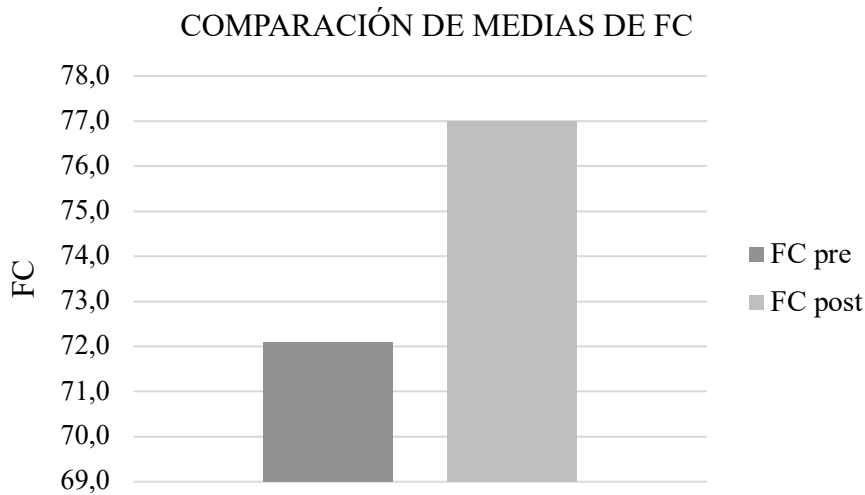
En cuanto al efecto de la nicotina sobre la FC, observado en la “Tabla 7” y “Tabla 8”, si queremos evaluar si el incremento post-pulverización de nicotina es significativo debemos aplicar el mismo método aplicado con el incremento del IC.

Nuestras hipótesis nula y alternativa son las mismas que previamente, $H_0: \mu_d = 0$ y $H_A: \mu_{FC \text{ antes}} < \mu_{FC \text{ después}}$ ($H_A: \mu_d < 0$).

En la “Tabla 7” y “Tabla 8” podemos observar los datos de la FC recogidos y las diferencias entre los valores pre y post administración de nicotina, donde se obtiene de restar FC post-administración menos FC pre-administración.

La media de las diferencias de FC (x_d) en toda la muestra de pacientes, tanto fumadores como no fumadores, es de 4,923 como podemos observar en el “Gráfico 12” y la desviación estándar (S_d) es de 6,243. Así calculamos (siguiendo la misma fórmula de la “Figura 8”) que el estadístico de prueba (t_c) es de 5,685.

“Gráfico 12”: Comparación de media de FC pre y post pulverización de nicotina.



Si recurrimos a la tabla de la distribución del valor t-student, con un valor de t de 5,685 y siendo los grados de libertad (GL): $n - 1$, podemos aceptar un nivel de significancia menor al 0,05, por lo que el incremento de FC es significativo.

“Tabla 7” y “Tabla 8”: Datos utilizados para la realización de la estadística de la FC.

P	FC	FCpost	d _i
1 – NF	83,0	80,0	-3,0
2 – NF	74,0	75,0	1,0
3 – NF	75,0	82,0	7,0
4 – NF	68,0	65,0	-3,0
5 – NF	70,0	80,0	10,0
6 – NF	61,0	64,0	3,0
7 – NF	64,0	72,0	8,0
8 – NF	73,0	80,0	7,0
9 – NF	69,0	76,0	7,0
10 – NF	75,0	80,0	5,0
11 – NF	62,0	64,0	2,0
12 – NF	85,0	85,0	0,0

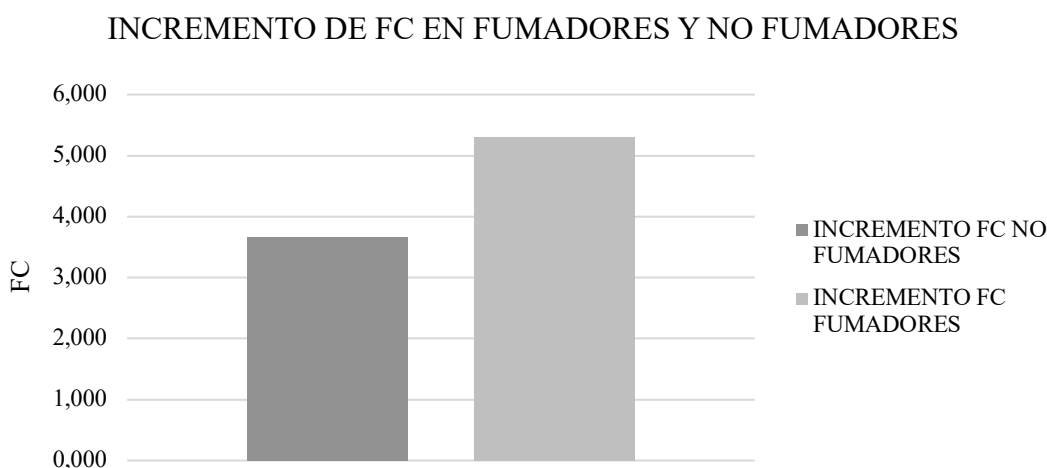
Tabla 7 (izquierda) y Tabla 8 (derecha). En la Tabla 7 apreciamos FC e FC post (respectivamente antes y después de la administración de nicotina) de los pacientes no fumadores (NF) y en la Tabla 8 los mismos datos, pero con respecto a los pacientes fumadores (F). “d_i” representa las diferencias entre los datos de FC pre y post administración ($d_i = FC_{post} - FC$) en cada uno de los casos.

P	FC	FCpost	d _i
13 – F	102,0	98,0	-4,0
14 – F	94,0	98,0	4,0
15 – F	82,0	86,0	4,0
16 – F	86,0	87,0	1,0
17 – F	72,0	75,0	3,0
18 – F	48,0	48,0	0,0
19 – F	74,0	92,0	18,0
20 – F	69,0	71,0	2,0
21 – F	48,0	47,0	-1,0
22 – F	71,0	75,0	4,0
23 – F	67,0	68,0	1,0
24 – F	57,0	70,0	13,0
25 – F	65,0	60,0	-5,0
26 – F	74,0	74,0	0,0
27 – F	70,0	79,0	9,0
28 – F	85,0	88,0	3,0
29 – F	98,0	107,0	9,0
30 – F	72,0	81,0	9,0
31 – F	64,0	77,0	13,0
32 – F	68,0	78,0	10,0
33 – F	69,0	75,0	6,0
34 – F	68,0	71,0	3,0
35 – F	64,0	61,0	-3,0
36 – F	92,0	87,0	-5,0
37 – F	72,0	84,0	12,0
38 – F	73,3	77,3	4,0
39 – F	70,0	71,0	1,0
40 – F	70,0	80,0	10,0
41 – F	67,0	69,0	2,0
42 – F	89,0	85,0	-4,0
43 – F	68,0	72,0	4,0
44 – F	69,0	74,0	5,0
45 – F	78,0	93,0	15,0
46 – F	74,0	84,0	10,0
47 – F	63,0	84,0	21,0
48 – F	58,0	62,0	4,0
49 – F	68,0	77,0	9,0
50 – F	57,0	77,0	20,0
51 – F	86,0	82,0	-4,0
52 – F	68,0	77,0	9,0

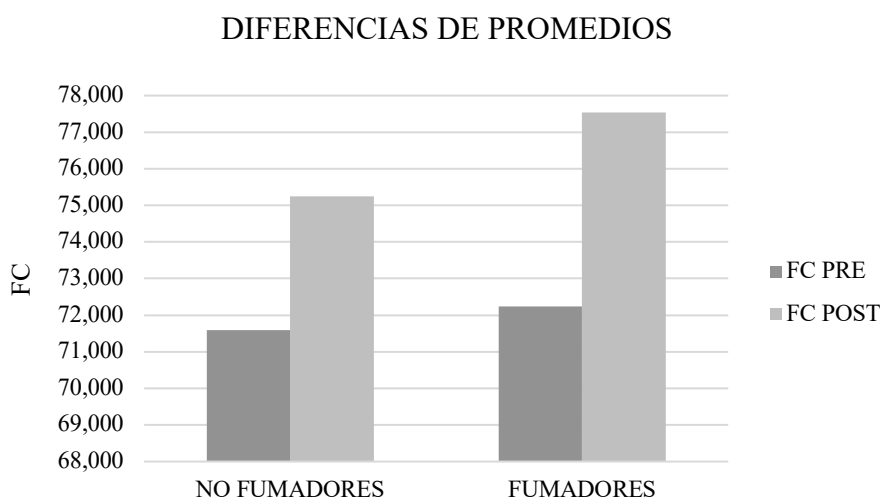
Si comparamos, este incremento de FC en pacientes fumadores y no fumadores, como ya hemos hecho previamente con el IC, “Gráfico 13” y “Gráfico 14”, podemos observar que el promedio de las diferencias de la FC en no fumadores es de 3,667 y en fumadores de 5,300. Explicación más representativa en la “Tabla 9”.

Con los datos recogidos en este estudio podemos calcular que el promedio del incremento de la FC es mayor en pacientes fumadores que no fumadores, representado en el “Gráfico 13

“Gráfico 13”: Comparación de diferencia de promedios de la FC en fumadores y no fumadores.



“Gráfico 14”: Comparación de los promedios de la FC en fumadores y no fumadores.



“Tabla 9”: Diferencia entre los datos de FC en pacientes fumadores y no fumadores.

	Promedio FC	Promedio FCpost	Promedio de d_i
NO FUMADORES	71,583	75,250	3,667
FUMADORES	72,231	77,531	5,300

Para comprobar si esta diferencia de promedios es significativa utilizamos la fórmula expuesta en la “Figura 9” y obtenemos que

Tenemos por tanto el grupo de no fumadores (Grupo A) y fumadores (Grupo B): la media del incremento de la FC en el grupo A (x_A) es de 3,667 y en el grupo B (x_B) de 5,300, la desviación estándar del grupo A (s_A) es de 4,334 y del grupo B (s_B) de 6,711. Siguiendo las fórmulas de la “Figura 9”, siendo N el tamaño muestral de cada grupo, obtenemos un valor de t de 0,996.

Al recurrir a la tabla del t-student, nuestro valor obtenido de t equivale a una significación mayor del 0,05 (entre 0,15 y 0,2); por lo que la diferencia del incremento de la FC en fumadores y no fumadores no es significativa.

El último dato obtenido para analizar en este estudio es el IS que, igual que el IC, no es más que una representación del VS ajustada al ASC del sujeto ($IS = VS/ASC$). Los datos obtenidos en el estudio del IS se pueden observar en las tablas “Tabla 10” y “Tabla 11”.

La media de las diferencias de IS (x_d) en toda la muestra de pacientes es de 0,001 como podemos observar en el “Gráfico 15” y la desviación estándar (s_d) es de 0,005. Así calculamos (siguiendo la misma fórmula de la “Figura 8”) que el estadístico de prueba (t_c) es de 1,449.

Es decir, una significación mayor al 0,05, por lo que el incremento de IS no es estadísticamente significativo y se puede considerar causa del azar.

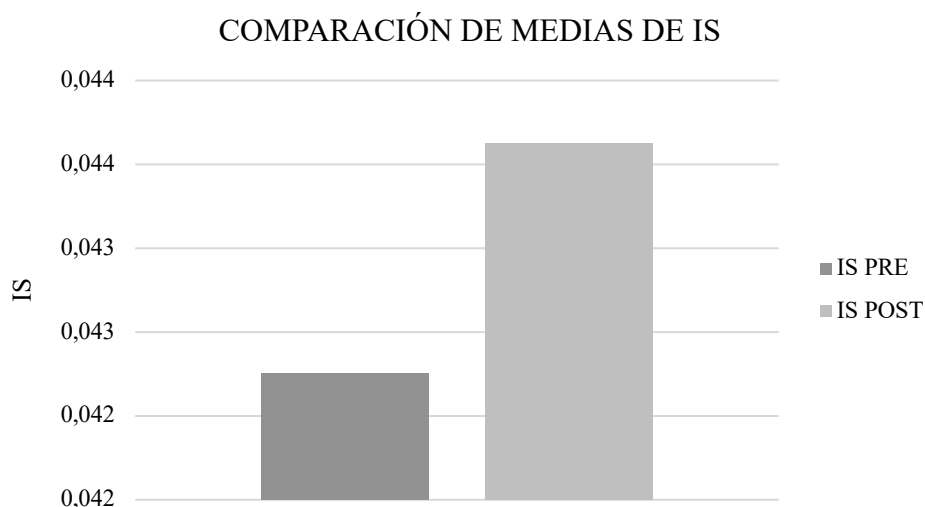
“Tabla 10” y “Tabla 11”: Datos utilizados para la realización de la estadística del IS.

P	IS	ISpost	d _i
1 – NF	0,049	0,053	0,003
2 – NF	0,035	0,036	0,001
3 – NF	0,037	0,040	0,003
4 – NF	0,026	0,028	0,001
5 – NF	0,051	0,049	-0,003
6 – NF	0,041	0,044	0,003
7 – NF	0,056	0,057	0,001
8 – NF	0,038	0,043	0,004
9 – NF	0,049	0,049	-0,001
10 – NF	0,035	0,034	-0,001
11 – NF	0,050	0,061	0,011
12 – NF	0,036	0,036	0,000

P	IS	ISpost	d _i
13 – F	0,024	0,032	0,008
14 – F	0,029	0,034	0,005
15 – F	0,033	0,035	0,002
16 – F	0,023	0,026	0,003
17 – F	0,032	0,028	-0,004
18 – F	0,050	0,054	0,004
19 – F	0,053	0,048	-0,005
20 – F	0,052	0,045	-0,007
21 – F	0,050	0,060	0,010
22 – F	0,031	0,033	0,002
23 – F	0,045	0,054	0,010
24 – F	0,046	0,041	-0,004
25 – F	0,048	0,048	0,001
26 – F	0,035	0,038	0,003
27 – F	0,034	0,034	0,000
28 – F	0,035	0,038	0,002
29 – F	0,035	0,036	0,002
30 – F	0,039	0,044	0,006
31 – F	0,038	0,040	0,003
32 – F	0,046	0,035	-0,011
33 – F	0,042	0,040	-0,002
34 – F	0,051	0,054	0,002
35 – F	0,038	0,043	0,005
36 – F	0,037	0,040	0,003
37 – F	0,050	0,055	0,005
38 – F	0,039	0,041	0,002
39 – F	0,051	0,055	0,004
40 – F	0,050	0,050	0,000
41 – F	0,027	0,029	0,002
42 – F	0,038	0,042	0,004
43 – F	0,051	0,053	0,001
44 – F	0,052	0,058	0,006
45 – F	0,040	0,039	-0,001
46 – F	0,050	0,055	0,005
47 – F	0,051	0,045	-0,006
48 – F	0,045	0,045	0,000
49 – F	0,051	0,049	-0,002
50 – F	0,067	0,053	-0,013
51 – F	0,045	0,051	0,006
52 – F	0,040	0,039	-0,001

Tabla 10 (izquierda) y Tabla 11 (derecha). En la Tabla 10 apreciamos IS e IS post (respectivamente antes y después de la administración de nicotina) de los pacientes no fumadores (NF) y en la Tabla 11 los mismos datos, pero con respecto a los pacientes fumadores (F). “d_i” representa las diferencias entre los datos de IS pre y post administración ($d_i = IS_{post} - IS$) en cada uno de los casos.

“Gráfico 15”: Comparación de media de IS pre y post pulverización de nicotina.



8. DISCUSIÓN

8.1. Interpretación de los resultados

8.1.1. Características de la muestra:

Como podemos observar en el “Gráfico 5”, nuestra muestra está constituida en un 44% por mujeres y un 56% hombres. A pesar de que estos valores no son parejos, la muestra está bien repartida.

En toda la muestra, los pacientes no fumadores corresponden con el 23% y los fumadores con el 77% (“Gráfico 6”). De los no fumadores, la mitad son mujeres y la otra mitad hombres, y algo similar ocurre en los fumadores, aunque con un ligero predominio masculino en este grupo.

Si analizamos el grupo de pacientes fumadores, como se puede observar en el “Gráfico 7”, aproximadamente el 78% mantienen un consumo de 20 cigarrillos/día, el 12% un consumo superior, siendo el máximo un índice de 40 cigarrillos/día, y un 10% de los sujetos presentan un consumo inferior.

De los pacientes que presentan un consumo superior a los 20 cigarrillos/día, el 80% pertenecen al sexo masculino, mientras que de los que presentan un consumo menor, el porcentaje de sexos se iguala en un 50%.

Y, por último, nos interesa analizar los antecedentes personales de los pacientes (“Gráfico 6”), de este apartado cabe destacar que de los 12 pacientes que no presentan ningún tipo de AP, 10 de ellos son no fumadores.

8.1.2. El efecto de la nicotina sobre el IC, la FC y el VS:

Mediante los resultados obtenidos en el apartado anterior, podemos confirmar nuestra hipótesis: el consumo de sustancias con nicotina produce un aumento del gasto cardíaco, expresado por el IC.

En principio, en este estudio, la forma de administración de la dosis era pulverización sublingual, pero se podrían extrapolar los datos a otras vías de administración, como la oral o la transdérmica.

Siguiendo los principios generales de la farmacocinética, cuanto más rápida sea la absorción de la nicotina mayores son las concentraciones plasmáticas que se obtienen de esta, aunque la dosis sea la misma [44]. Por lo tanto, a diferentes vías de administración, diferentes concentraciones plasmáticas, diferente efecto y diferente dosis mínima para alcanzar los efectos deseados. La vía de administración más eficaz es la inhalada y las menos eficaces son la administración oral y transdérmica [2].

Por lo tanto, deberíamos jugar con las dosis y la velocidad de administración en función de la vía elegida, pero una vez alcanzada la concentración plasmática deseada, podemos suponer que el efecto sobre el IC sería el mismo.

Muchos estudios, de hecho, sugieren [83] o han probado el aumento del IC al administrarse determinadas concentraciones de nicotina por variadas vías de administración como la transdérmica [84, 85] o la vía sublingual y oral (mascada) [86, 87].

El aumento del IC puede ser causado por dos factores: (1) la combinación de estimulación simpática e inhibición parasimpática del SNA y (2) la hipertrofia cardíaca; pero la nicotina solo interviene en el primero.

Esta sustancia, actúa sobre el SNA a través de la liberación de catecolaminas, produciendo un aumento de la velocidad de conducción, la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción (con efecto cronotrópico e inotrópico positivo), aumentando también el volumen/minuto y el consumo de oxígeno del miocardio [88].

Todo este proceso resulta en un incremento del IC que, a su vez, junto con el incremento de las RVP aumenta la PA [83].

De acuerdo con nuestra definición de IC desarrollada en el apartado 3.16 “El gasto cardíaco y sus factores determinantes” este se obtiene del producto de la FC y el VS [67]. Si nos fijamos en los resultados obtenidos en el estudio, podemos observar que el aumento de la FC obtenido es estadísticamente significativo, sin embargo, el incremento observado en el IS (valor obtenido ajustando el VS al volumen circulante representativo de este), a parte de ser muy reducido, no es significativo.

Todo esto confirma que el incremento del IC es consecuencia del incremento de la FC, sin que la variación del IS tenga relación.

A parte de analizar las causas del incremento del IC, es importante determinar si el incremento del IC que se produce en el organismo es determinante para el individuo y si tiene una respuesta significativa para el organismo.

En los sujetos de estudio de este ensayo clínico se produce un incremento del IC del 10% sobre el valor de IC obtenido en situación de reposo.

Existen diversas acciones cotidianas que aumentan el IC, principalmente debido al incremento de la FC; y cabría suponer que toda acción que produjese un aumento de la FC produciría un incremento proporcional del IC, siempre que el VS o IS se mantuviese constante y no disminuyese.

En el análisis de los resultados del estudio titulado “Cambios posturales y variaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca: su relación con el consumo máximo de oxígeno” [89] podemos observar que se produce un aumento de la FC tanto en mujeres como hombres deportistas similar al que se produce en nuestro estudio. También aumenta la TA.

Además, varios ensayos clínicos realizados en el Hospital Arnau de Vilanova, publicados en el Comunicado de Congreso de 2019 de la SEPAR y la European Respiratory Society (ERS) sugieren que el incremento que se produce en el IC cuando pasamos de estar recostados en decúbito a ponernos de pie es muy similar al incremento que se produce en el IC tras recibir las dos inhalaciones de nicotina en este estudio.

Por lo tanto, cada cigarrillo consumido por un paciente genera un incremento del IC equivalente a un cambio postural similar al mencionado anteriormente.

8.1.3. Comparación del aumento del IC, FC e IS en fumadores y no fumadores:

Como se puede advertir en la “Tabla 6” y en el “Gráfico 11” y ya se ha mencionado en el apartado 7 de “Resultados”, el incremento del IC en los pacientes fumadores y los no fumadores es similar; por lo que podríamos sugerir que, independientemente del consumo de cigarrillos acumulado, una misma dosis de nicotina mantiene el mismo efecto sobre el IC y, por tanto, sobre la FC (“Gráfico 13” y “Gráfico 14”), no modificando con el paso del tiempo su impacto sobre la hemodinámica cardíaca.

Es un tema que está abierto a mayor investigación, puesto que este mantenimiento en la variabilidad del IC y FC, independientemente de la cantidad de tabaco consumido, puede reforzar la adicción de los fumadores crónicos y favorecer la dependencia de los fumadores de reciente inicio.

8.1.4. Posibles vías de investigación:

Con los resultados obtenidos en este estudio se abren dos vías de investigación de gran interés: el papel de la hemodinámica cardíaca en el síndrome de abstinencia y la monitorización de la alteración hemodinámica para la selección de los mejores candidatos a ciertos programas de deshabituación tabáquica.

En primer lugar, es posible que la sensación producida por el incremento del IC, la FC y la PA pueda encontrarse entre los “efectos deseados” del *craving*, característico del síndrome de abstinencia tabáquico.

Es posible que ciertos síntomas, como la irritabilidad, la dificultad para la concentración, el cansancio, la depresión y la somnolencia, estén propiciados también por la ausencia del incremento de estos valores [20].

En segundo lugar, los fármacos más utilizados en los programas de deshabituación tabáquica actúan alterando la secreción y recaptación de catecolaminas o afectando el SNA.

Como ya hemos discutido anteriormente, la liberación de catecolaminas y la activación del SNA son los causantes del aumento de la FC, IC y PA. Sabemos también que este aumento no es igual en todos los consumidores de tabaco.

Suponemos, por tanto, que, al dividir a los pacientes candidatos a ciertos programas de deshabituación tabáquica en función del incremento de estos valores, podríamos mejorar su rendimiento y determinar cuáles serán más susceptibles a ciertas terapias farmacológicas y cuáles no.

Es decir, al seleccionar a aquellos pacientes que experimenten un mayor incremento tanto de FC, como de IC y PA, tras una administración de nicotina, podríamos conseguir mayores tasas de abandono y mantenimiento que si seleccionásemos a los pacientes cuyo incremento sea nulo o insignificante.

Además, se podrían abrir nuevas líneas de investigación en cuanto al uso de fármacos inotrópicos, cronotrópicos y presores en las terapias de deshabituación como complemento a otras técnicas.

8.1.5. Otros estudios representativos en la materia:

Existe un ensayo clínico denominado “Smoking status and nicotine administration differentially modify haemodynamic stress reactivity in men and women” [84], que estudia el efecto de los ACO y la nicotina ante situaciones estresantes en hombres y mujeres, fumadores y no fumadores por separado, concluye que en respuesta a los factores estresantes, las mujeres fumadoras (independientemente del uso de ACO o nicotina frente a placebo) demostraron un GC y una FC menores y una RVP mayor que las no fumadoras; en los hombres, sin embargo (independientemente del estado de fumador) la nicotina aumentó la reactividad de la FC a todos los estímulos estresantes.

Por lo tanto, es posible que el abandono del consumo de nicotina en mujeres fumadoras provoque un aumento del estrés mayor que en los hombres y que promueva un aumento mayor del GC y de la FC ante situaciones estresantes, generando así más ansiedad, contribuyendo a ciertos síntomas del síndrome de abstinencia.

La revisión bibliográfica denominada “How smoking affects blood pressure” [83], también intenta relacionar el incremento de los valores hemodinámicos con la adicción originada por la nicotina y los efectos abolidores que el tabaco puede tener sobre la acción de ciertos fármacos cardíacos betabloqueantes en pacientes hipertensos.

Mientras que de forma aguda la nicotina aumenta la PA, ciertos estudios epidemiológicos, paradójicamente, encuentran una pequeña disminución de los valores de PA en sujetos fumadores crónicos respecto a aquellos no fumadores.

Por lo tanto, puesto que la PA puede aumentar tras el abandono del consumo del tabaco en fumadores crónicos, se sugiere que los programas de deshabituación tabáquica utilicen tratamiento antihipertensivo desde el inicio, para prevenir este incremento [83].

8.2. Limitaciones y posibles sesgos del estudio

8.2.1. Posibles variables de confusión, sesgos y modo de controlarlos:

En este estudio los posibles sesgos que nos preocupan son, en primer lugar, el sesgo por falta de sensibilidad del instrumento y, en segundo lugar, el sesgo de confusión, que nos obliga a descartar las variables de confusión.

El primer sesgo es debido a la propia técnica utilizada. La impedancia cardiotorácica, a pesar de ser segura y precisa, es una técnica que basa sus mediciones en los datos obtenidos a partir de unos electrodos que, como en cualquier técnica similar, pueden registrar errores y artefactos.

Estos errores pueden ser debidos a varios factores: (1) una mala colocación de los electrodos, (2) desplazamiento de estos durante la prueba, (3) temblores o movimientos voluntarios durante el registro y (4) otros dispositivos eléctricos que se encuentren lo suficientemente cerca de los electrodos e interfieran con la señal [90].

Por su parte estas circunstancias son de fácil control, mediante una observación estricta y una colocación rigurosa de los electrodos. Además, como ya se ha comentado en el apartado 6.4 de “Procedimientos y protocolos”, previamente a la administración de la nicotina hay un intervalo dedicado a la estabilización, para comprobar estos requisitos y descartar la presencia de artefactos por la colocación de los electrodos.

Se pidió al paciente que permaneciera lo más inmóvil posible para minimizar los errores por movimientos en el registro y además no se permitió la utilización de dispositivos eléctricos (como teléfonos móviles) a menos de 25cm de la zona de prueba [91].

Los datos obtenidos que experimentaron alguno de los errores o artefactos mencionados, al ser de fácil determinación, fueron desechados o repetidos.

En cuanto al segundo sesgo, el de confusión, al comienzo del estudio se evaluaron las posibles variables de confusión que podían alterar el IC y se incluyeron dentro de los

criterios de exclusión del estudio (consultar apartado 6.2.3 de “Criterios de exclusión”), controlando así el segundo gran sesgo del estudio.

8.2.2. Limitaciones y soluciones para minimizarlas:

Los resultados obtenidos mediante el mecanismo de impedancia cardiotorácica pueden ser inexactos si se cumplen las circunstancias definidas en la “Tabla 3” del apartado 6.2.3 de “Criterios de exclusión”.

La impedancia cardiotorácica está contraindicada en pacientes que utilicen marcapasos que contengan un sensor responsable de la frecuencia de contracción por minuto, ya que esta frecuencia puede aumentar debido a la señal generada por el aparato de impedancia. Sin embargo, estos tipos de marcapasos fueron desconectados previos a la realización de la prueba.

Además, alteraciones en la postura del paciente provocan variaciones en los resultados de IC obtenidos. Esta limitación se controla con una adecuada postura del paciente en decúbito supino, como se indica en el apartado 6.4 de “Procedimientos y protocolos”.

El tamaño muestral del grupo control de pacientes no fumadores también podría suponer una posible limitación, puesto que solo disponemos de 12 sujetos pertenecientes a este grupo; por lo tanto, existe la posibilidad de que la comparación del incremento del IC en fumadores y no fumadores no disponga de la suficiente potencia.

A pesar de que nos sale incremento estadísticamente significativo, sería conveniente realizar un ensayo en el que el tamaño muestral de ambos grupos fuera más óptimo y se pudiera conseguir una potencia mayor.

8.3. Impacto de los resultados

Este estudio puede tener utilidad práctica en el campo de la Neumología y en el de la Salud Pública, puesto que mediante las diferencias de incremento de IC y FC es posible identificar a aquellos pacientes en los que la terapia farmacológica para el abandono del

tabaco logra resultar más eficaz y en la actualidad no existe ninguna medida objetiva que lo consiga.

En la última década se han dedicado muchos esfuerzos a estudiar los efectos a medio y largo plazo que el tabaco puede ejercer sobre el sistema cardiovascular y que pueden ser valorados por el análisis espectral de la variabilidad de la FC (VFC). En esta línea de investigación, los resultados de este estudio aportan nuevos conocimientos sobre la relación entre alteraciones físicas y la dependencia psíquica del tabaco.

Así mismo, el método propuesto es fácil de implementar en la práctica clínica de los hospitales del SNS sin requerir la utilización de infraestructura adicional, puesto que la impedancia cardiotorácica es una técnica cada vez más utilizada en los centros sanitarios que no requiere de personal médico especializado para su manejo y más coste-efectiva que otras técnicas utilizadas para la medición completa de la hemodinámica cardíaca.

Según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020 un 16,4% de las mujeres y un 23,3% de los hombres mantienen un consumo diario regular de tabaco, coincidiendo los picos de consumo en hombres de 25 a 34 años y en mujeres de 45 a 54 años [5].

En resumen, dada la actualidad del tema, la gran prevalencia del tabaquismo en los países desarrollados, el gran riesgo que conlleva en la población consumidora y en la población afectada de forma pasiva por el humo del tabaco y el gran gasto económico que supone este a los servicios públicos, los resultados de esta investigación tienen una importante relevancia para la comunidad científica y sobre todo para el sector de la AP.

9. CONCLUSIONES

1. La administración de una dosis de nicotina pulverizada, equivalente a la dosis encontrada en un cigarrillo, produce un incremento significativo del IC.
2. El consumo de nicotina afecta a la hemodinámica cardíaca produciendo un incremento significativo del IC y la FC, pero no del IS.
3. El aumento del IC es similar en pacientes no fumadores y fumadores crónicos, independiente del consumo de tabaco acumulado y la cronicidad de uso.

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Freixa F, Soler Insa I, editores. Toxicomanías: Un enfoque multidisciplinario. 1a ed. Barcelona: Editorial Fontanella SA; 1981.
- [2] Pozuelos Estrada J, Martinena Padial E, Monago Lozano I, Viejo Durán I, Pérez Torralba T. Farmacología de la nicotina. Med Integr [Internet]. 2000 [Consultado 02 Feb 2022]; 35 (9): 409–17. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-farmacologia-nicotina-11678>
- [3] Gabinete de comunicación SEPAR. Las campañas antitabaco en medios de comunicación ayudan a “desmoralizar” la conducta de fumar. Nota de prensa [Internet]. 2018 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1097>
- [4] Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M, Pichs García LA, Miyar Pieiga E. Las consecuencias del tabaquismo. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 2006 [Consultado 02 Feb 2022]; 44 (3). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2232/223220189007.pdf>
- [5] Instituto Nacional de Estadística. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda). [Internet] 2021 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=12599248228
- [6] Encuesta nacional de Salud España 2017. Gobierno de España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [Internet]. Madrid, 26 Jun 2018 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_pres_web.pdf

- [7] Plan Nacional sobre Drogas. ¿Qué riesgos y consecuencias tiene el consumo de tabaco? [Internet]. Gobierno de España: Ministerio de sanidad [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/ciudadanos/informacion/tabaco/menuTabaco/riesgos.htm>
- [8] Pharmacology of nicotine. Proceeding of the Addicted to nicotine: A National Research Forum [Internet]. Natcher Conference Center National Institutes of Health; 1998 July 27-28 [Consultado 02 Feb 2022]; Bethesda. Maryland. EE.UU. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/meetings/1998/07/addicted-to-nicotine-national-research-forum>
- [9] Wise RA. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnom Psychol* [Internet]. 1998 [Consultado 02 Feb 2022]; 97 (2): 118-132. Disponible en: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F0021-843X.97.2.118>
- [10] Benowitz NL. Nicotine addiction. *Prim Care* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 26 (3): 611-631. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10436290/>
- [11] Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory finding. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 [Consultado 02 Feb 2022]; 155 (11): 1490-1501. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9812108/>
- [12] Comorbidity and smoking. Proceeding of the Addicted to nicotine: A National Research Forum [Internet]. Natcher Conference Center National Institutes of Health; 1998 July 27-28 [Consultado 02 Feb 2022]; Bethesda. Maryland. EE.UU. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/meetings/1998/07/addicted-to-nicotine-national-research-forum>

- [13] Lauterstein D, Hoshino R, Gordon T, Watkins B-X, Weitzman M, Zelikoff J. The changing face of tobacco use among United States youth. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet]. 2014 [Consultado 02 Feb 2022]; 7 (1): 29-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323124/>
- [14] Dewey SL, Brodie JD, Gerasimov M, Horan B, Gardner EL, Ashby Jr CR. A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. *Synapse* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 31 (1): 76-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025686/>
- [15] Miyata H, Yanagita T. Mechanism of nicotine dependence. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* [Internet]. 1998 [Consultado 02 Feb 2022]; 33 (5): 557-573. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9844376/>
- [16] Jiménez Ruiz CA, Ramos Pinedo A, Amor Besada N, Cicero Guerrero A, Mayayo Ulibarri M, Ruiz Martin JJ, et al. Vías neurofisiológicas de la dependencia a la nicotina. Oportunidades terapéuticas. *Rev Patol Resp* [Internet]. 2008 [Consultado 02 Feb 2022]; 11 (2): 67-70. Disponible en: https://www.revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_11-2_67-70.pdf
- [17] Individual differences in smoking and nicotine addiction. *Proceeding of the Addicted to nicotine: A National Research Forum* [Internet]. Natcher Conference Center National Institutes of Health; 1998 July 27-28 [Consultado 02 Feb 2022]; Bethesda. Maryland. EE.UU. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/meetings/1998/07/addicted-to-nicotine-national-research-forum>
- [18] Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Drug addiction and drug abuse*. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9a ed. New York: McGraw-Hill; 1996.

- [19] Cabezas C. Deshabituación tabáquica, nuevas estrategias. FMC. 1994; 1 (1): 19-32.
- [20] Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1986 [Consultado 02 Feb 2022]; 43 (3): 289-294. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3954551/>
- [21] Diclemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. J Consult Clin Psychol [Internet]. 1991 [Consultado 02 Feb 2022]; 59 (2): 295-304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2030191/>
- [22] Gorgojo Jiménez L, González Enríquez J, Salvador Llivina T. Evaluación de la eficacia, efectividad y coste-efectividad de los distintos abordajes terapéuticos para dejar de fumar [Internet]. Madrid: AETS; 2003 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=13/12/2012-9b6515fe0f>
- [23] World Health Organization. Regional Office for Europe. First European Recommendations on the Treatment of Tobacco Dependence. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2001.
- [24] Martínez Pascual B, Alonso Valera J, Ramal López J, Díaz Palarea J, Calvo Francés F. Eficacia y efectividad de los programas de deshabituación tabáquica. Procedente de 8º Congreso Virtual de Psiquiatría [Internet]; 2007 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/241699809_Eficacia_y_efectividad_de_los_programas_de_deshabituacion_tabaquica

- [25] Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2003 [Consultado 02 Feb 2022]; 22 (2): 203-220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12850907/>
- [26] Valente M. Efficacy of Different Smoking Cessation Treatments. *J Dent Hyg*. 1997; 79: 9.
- [27] Kotlyar M, Hatsukami DK. Managing Nicotine Addiction. *J Dent Educ* [Internet]. 2002 [Consultado 02 Feb 2022]; 66 (9): 1061-1073. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374267/>
- [28] Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2005 [Consultado 02 Feb 2022]; 7 (4): 491-499. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085520/>
- [29] Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julian B, Amézqueta C, Pérez Marco JA, et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidados. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2003 [Consultado 02 Feb 2022]; 56 (5): 445-51. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-abandono-del-tabaco-riesgo-nuevo-articulo-13047008>
- [30] Carretero M. Vareniclina. *Offarm* [Internet]. 2007 [Consultado 02 Feb 2022]; 26 (8): 112-114. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-vareniclina-13109822>
- [31] Neal L, Benowitz MD. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 [Consultado 02 Feb 2022]; 319: 1318-1330. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm198811173192005>

- [32] Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1995 [Consultado 02 Feb 2022]; 29 (11): 1139-1148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8573960/>
- [33] Nicotine metabolism variability and nicotine addiction. Proceeding of The addicted to nicotine: A National Research Forum [Internet]. Natcher Conference Center National Institutes of Health; 1998 July 27-28 [Consultado 02 Feb 2022]; Bethesda. Maryland. EE.UU. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/meetings/1998/07/addicted-to-nicotine-national-research-forum>
- [34] Molecular biology and knockouts of nicotine receptors. Proceeding of The addicted to nicotine: A National Research Forum [Internet]. Natcher Conference Center National Institutes of Health; 1998 July 27-28 [Consultado 02 Feb 2022]; Bethesda. Maryland. EE.UU. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/meetings/1998/07/addicted-to-nicotine-national-research-forum>
- [35] Orozco Alarcón A. Caracterización farmacológica de los efectos del péptido amiloide β sobre los receptores nicotínicos neuronales [Doctora]. Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento [Internet]; 2013 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/14161>
- [36] Corrigan WA, Franklin KB, Coen KM, Clarke PB. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1992 [Consultado 02 Feb 2022]; 107 (2-3): 285-289. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1615127/>
- [37] Picciotto MR, Zoli M, Léna C, Bessis A, Lallemant Y, Le Novère N, et al. Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain. *Nature* [Internet]. 1995 [Consultado 02 Feb 2022]; 374 (6517): 65-67. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7870173/>

- [38] Orr-Utreger A, Goldner FM, Saeki M, Lorenzo I, Golberg L, De Biasi M, et al. Mice deficient in the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack alpha-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents. *J Neurosci* [Internet]. 1997 [Consultado 02 Feb 2022]; 17 (23): 9165-9171. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9364063/>
- [39] Dani JA, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* [Internet]. 1996 [Consultado 02 Feb 2022]; 16: 905-908. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630247/>
- [40] Armitage AK, Turner DM. Absorption of nicotine in cigarette and cigar smoke through the oral mucosa. *Nature* [Internet]. 1970 [Consultado 02 Feb 2022]; 226 (252): 1231-1232. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5422597/>
- [41] Tomar SL, Henningfield JE. Review of the evidence that pH is a determinant of nicotine dosage from oral use of smokeless tobacco. *Tob Control* [Internet]. 1997 [Consultado 02 Feb 2022]; 6 (3): 219-225. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9396107/>
- [42] Jaffe JH. Withdrawal: nicotine (tobacco). *Encyclopedia of drugs and alcohol*. New York-London: Simon & Schuster MacMillan, 1995.
- [43] Stolerman IP, Shoaib. The neurobiology of tobacco addiction. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 1991 [Consultado 02 Feb 2022]; 12 (12): 467-473. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1792691/>
- [44] Grenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. *Br J Addict* [Internet]. 1989 [Consultado 02 Feb 2022]; 84 (5): 477-492. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2568138/>

- [45] Turner DM, Armitage AK, Briant RH, Dollery CT. Metabolism of nicotine by the isolated perfused dog lung. *Xenobiotica* [Internet]. 1975 [Consultado 02 Feb 2022]; 5 (9): 539-551. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1189466/>
- [46] Dwoskin LP, Teng L, Buxton ST, Crooks PA. Cotinine, the major brain metabolite of nicotine, stimulates nicotinic receptors to evoke [3H] dopamine release from rat striatal slices in a calcium-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 288 (3): 905-911. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027825/>
- [47] Seaton MJ, Vesell ES. Variables affecting nicotine metabolism. *Pharmacol Ther* [Internet]. 1993 [Consultado 02 Feb 2022]; 60 (3): 461-500. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073071/>
- [48] Agentes que actúan a nivel de la unión neuromuscular y los ganglios autónomos. Goodman & Gilman's, eds. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA. 1991; 176-195.
- [49] Chagué F, Guenancia C, Gudjoncik A, Moreau D, Cottin Y, Zeller M. Smokeless tobacco, sport and the heart. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015 [Consultado 02 Feb 2022]; 108 (1): 75-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25497687/>
- [50] Baldini FD, Skinner JS, Landers DM, O'Connor JS. Effects of varying doses of smokeless tobacco at rest and during brief, high-intensity exercise. *Mil Med* [Internet]. 1992 [Consultado 02 Feb 2022]; 157 (2): 51-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1603386/>
- [51] Bolinder G, Norén A, Wahren J, De Faire U. Long-term use of smokeless tobacco and physical performance in middle-aged men. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1997 [Consultado 02 Feb 2022]; 27 (5): 427-433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179551/>

- [52] Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2010 [Consultado 02 Feb 2022]; 210 (4): 453-469. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20414766/>
- [53] Edwards SW, Glover ED, Schroeder KL. The effects of smokeless tobacco on heart rate and neuromuscular reactivity in athletes and nonathletes. *Physician Sports Med* [Internet]. 1987 [Consultado 02 Feb 2022]; 15 (7): 141-147. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00913847.1987.11702037>
- [54] Landers DM, Crews DJ, Boutcher SH, Skinner JS, Gustafsen S. The effects of smokeless tobacco on performance and psychophysiological response. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1992 [Consultado 02 Feb 2022]; 24 (8): 895-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1406175/>
- [55] Deligiannis A, Bjornstad H, Carre F, Heidbüchel H, Kouidi E, Panhuyzen-Goedkoop NM, et al. ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2006 [Consultado 02 Feb 2022]; 13 (5): 687-694. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17001206/>
- [56] Pesta DH, Angadi SS, Burtcher M, Roberts CK. The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2013 [Consultado 02 Feb 2022]; 10 (1): 71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878772/>
- [57] Asplund K. Smokeless tobacco and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2003 [Consultado 02 Feb 2022]; 45 (5): 383-394. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12704595/>

- [58] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2006 [Consultado 02 Feb 2022]; 368 (9536): 647-658. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920470/>
- [59] Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 [Consultado 02 Feb 2022]; 122 (15): 1520-1544. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0b013e3181f432c3>
- [60] Gritz ER. Cigarette smoking: the need for action by health professionals. *CA Cancer J Clin*. 1988; 38 (4): 194-212.
- [61] Espinoza-Derout J, Hasan K, Shao X, Jordan M, Sims C, Lee D, et al. Chronic intermittent electronic cigarette exposure induces cardiac dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2019 [Consultado 02 Feb 2022]; 317 (2): 445–459. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172811/>
- [62] Burghuber OC, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K. Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest* [Internet]. 1986 [Consultado 02 Feb 2022]; 90 (1): 34-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3522121/>
- [63] Heishman SJ, Kozlowski LT, Henningfield JE. Nicotine addiction: implications for public health policy. *J Spc Issues* [Internet]. 1997 [Consultado 02 Feb 2022]; 53 (1): 13-33. Disponible en: <https://spssi.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1540-4560.1997.tb02429.x>

- [64] Stolerman IP, Mirza NR, Shoaib M. Nicotine psychopharmacology, addiction, cognition and neuroadaptation. *Med Res Rev* [Internet]. 1995 [Consultado 02 Feb 2022]; 15 (1): 47-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7898169/>
- [65] Shoaib M, Swanner LS, Yasar S, Goldberg SR. Chronic caffeine exposure potentiates nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 142 (4): 327-333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10229056/>
- [66] Lee WO, Wright SM. Production of endothelin by culture human endothelial cells following exposure to nicotine and caffeine. *Metabolism* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 48 (7): 845-848. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10421223/>
- [67] González Torrijos J. Medición invasiva del gasto cardíaco en las unidades de cuidados críticos. *Enferm Cardiol* [Internet]. 2006 [Consultado 02 Feb 2022]; (38): 30-35. Disponible en: <https://www.enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/3804.pdf>
- [68] Sodolski T, Kutarski A. Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters. *Cardiol J* [Internet]. 2007 [Consultado 02 Feb 2022]; 14 (2): 115–126. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18651447/>
- [69] Strobeck J, Silver M. Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2004 [Consultado 02 Feb 2022]; 10 (2): 1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073477/>
- [70] Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance. *AACN Clin Issues* [Internet]. 1999 [Consultado 02 Feb 2022]; 10 (3): 385–395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10745708/>

- [71] Miltenyi G, Tory K, Stubnya G, Toth-Heyn P, Vásárhelyi B, Sallay P, et al. Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children [Internet]. *Pediatr Nephrol*, 2001 [Consultado 02 Feb 2022]; 16: 19–24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s004670000497>
- [72] Bour J, Kellett J. Impedance cardiography: a rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2008 [Consultado 02 Feb 2022]; 19 (6): 399–405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18848172/>
- [73] Springfield CL, Sebat F, Johnson D, Lengle S, Sebat C. Utility of impedance cardiography to determine cardiac vs noncardiac cause of dyspnea in the emergency department. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2004 [Consultado 02 Feb 2022]; 10 (2): 14–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15073480/>
- [74] Ziegler D, Grotti L, Krucke G. Comparison of cardiac output measurements by TEB vs intermittent bolus thermodilution in mechanical ventilated patients. *Chest*. 1999; 116: 281.
- [75] Kokkonen L, Majahalme S, Koobi T, Virtanen V, Salmi J, Huhtala H, et al. Atrial fibrillation in elderly patients after cardiac surgery: postoperative hemodynamics and low postoperative serum triiodothyronine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2005 [Consultado 02 Feb 2022]; 19 (2): 182–187. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868525/>
- [76] Kaukinen S, Koobi T, Bi Y, Turjanmaa VM. Cardiac output measurement after coronary artery bypass grafting using bolus thermodilution, continuous thermodilution, and whole-body impedance cardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2003 [Consultado 02 Feb 2022]; 17 (2): 199–203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698402/>

- [77] Neath SX, Lazio L, Guss DA. Utility of impedance cardiography to improve physician estimation of hemodynamic parameters in the emergency department. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2005 [Consultado 02 Feb 2022]; 11 (1): 17–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15722666/>
- [78] Van De Water JM, Miller TW, Vogel RL, Mount BE, Dalton ML. Impedance cardiography. The next vital sign technology? *Chest* [Internet]. 2003 [Consultado 02 Feb 2022]; 123 (6): 2028–2033. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796185/>
- [79] Strobeck JE, Silver M, Ventura H. Impedance cardiography: Noninvasive measurement of cardiac stroke volume and thoracic fluid content. *Congest Heart Fail* [Internet]. 2000 [Consultado 02 Feb 2022]; 6 (2): 56-59. Disponible en: <https://www.deepdyve.com/lp/wiley/impedance-cardiography-noninvasive-measurement-of-cardiac-stroke-kR9qBaBRcb>
- [80] Medizinische Messtechnik GmbH. CardioScreen® 1000. Device Manual [Internet]. Ilmenau, Germany; 2013 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: <http://www.apccardiovascular.co.uk/wp-content/uploads/2015/12/Cardio-Screen-1000-Device-Manual.pdf>
- [81] García R. Impedancia. SEEUE [Internet]. 2010 [Consultado 02 Feb 2022]; 15. Disponible en: <http://www.enfermeriadeurgencias.com/ciber/septiembre2010/pagina5.html>
- [82] Medizinische Messtechnik GmbH. CardioScreen® 1000. A computer-based ICG patient monitor [Internet]. Ilmenau, Germany; 2013 [Consultado 02 Feb 2022]. Disponible en: https://www.medis.company/files/userdata/produkte/cardio%201000/Brochure_C S1000_en_1-4.pdf

- [83] Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* [Internet]. 1996 [Consultado 02 Feb 2022]; 5 (2): 71-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9162447/>
- [84] Girdler SS, Jamner LD, Jarvik M, Soles JR, Shapiro D. Smoking status and nicotine administration differentially modify hemodynamic stress reactivity in men and women. *Psychosom Med* [Internet]. 1997 [Consultado 02 Feb 2022]; 59 (3): 294-306. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9178340/>
- [85] Vanderkaay MM, Patterson SM. Nicotine and acute stress: effects of nicotine versus nicotine withdrawal on stress-induced hemoconcentration and cardiovascular reactivity. *Biol Psychol* [Internet]. 2006 [Consultado 02 Feb 2022]; 71 (2): 191-201. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181727/>
- [86] Van Duser BL, Raven PB. The effects of oral smokeless tobacco on the cardiorespiratory response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1992 [Consultado 02 Feb 2022]; 24 (3): 389-395. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1549035/>
- [87] Jolma CD, Samson RA, Klewer SE, Donnerstein RL, Goldberg SJ. Acute cardiac effects of nicotine in healthy young adults. *Echocardiography* [Internet]. 2002 [Consultado 02 Feb 2022]; 19 (6): 443-448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12356338/>
- [88] Morales Cané I, Valverde León MDR, Rodríguez Borrego MA. Adrenalina en el paro cardíaco: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2016 [Consultado 02 Feb 2022]; 24: e2821. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/Y9fRSnhtnGQ3Yq59hBSxq4H/?lang=es>

- [89] Morales CA, Sánchez A, González M. Cambios posturales y variaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca: su relación con el consumo máximo de oxígeno. *Efdeportes.com* [Internet]. 2002 [Consultado 02 Feb 2022]; 8 (46). Disponible en: <https://www.efdeportes.com/efd46/omax.htm>
- [90] Batchvarov VN, Malik M, Camm AJ. Incorrect electrode cable connection during electrocardiographic recording. *Europace* [Internet]. 2007 [Consultado 02 Feb 2022]; 9 (11): 1081-1090. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17932025/>
- [91] Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, de Abreu LC. Main artifacts in electrocardiography [Internet]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017 [Consultado 02 Feb 2022]; 23 (2): e12494. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940924/>

11. ANEXOS

Anexo 11.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PORESCRITO:

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y LA ADICCIÓN AL CONSUMO DE NICOTINA.

Yo,

He leído la hoja de información del estudio que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuesta satisfactoria a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Doy mi consentimiento tras haber sido informado por el médico Dr./Dra. a que los datos que se recojan de mi historia clínica sean utilizados para este proyecto de investigación.

Comprendo que la participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Y presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Así mismo, se me ha informado de que no se realizará en el manejo de mi enfermedad ningún tipo de procedimiento terapéutico diferente al normalmente empleado.

.....

Fecha y firma del participante.

.....

Fecha y firma del investigador.

Anexo 11.2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE:

ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y LA ADICCIÓN AL CONSUMO DE NICOTINA.

Distinguido Sr./Sra., se le está invitando a participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar o no, es importante que comprenda por qué se va a realizar esta investigación, y qué le supondrá a usted participar en la misma. Por favor, tómese todo el tiempo que considere necesario para leer esta información y discútala, con familiares, con el médico encargado del estudio o con su médico habitual, si lo desea. Si desea más información, o hay algo que no está claro, por favor, pregúntenos.

1. El objetivo del estudio es determinar la relación entre la dependencia al tabaco y determinadas alteraciones de la frecuencia cardíaca que se producen como consecuencia, principalmente, de la nicotina. Estas alteraciones de la frecuencia cardíaca se han relacionado con un deterioro de la salud cardiovascular a medio plazo en los fumadores. Actualmente no se realizan de forma rutinaria en los fumadores, pero pueden ser importantes a la hora de abandonar el tabaco.
2. En este estudio NO se van a realizar pruebas agresivas o diferentes a las que se le harían en el programa de deshabituación al tabaco normal, pero sí que se va a estudiar su frecuencia cardíaca y respiratoria, su presión arterial y su consumo de tabaco. Estas pruebas son habituales en los enfermos respiratorios.
3. Si usted desea participar en el estudio, es necesario que obtengamos un registro de unos 15 minutos de duración de su frecuencia cardíaca. Esto se realiza por medio de un electrocardiograma integrado en el polígrafo respiratorio igual a los utilizados para el estudio de los trastornos respiratorios del sueño. La prueba es TOTALMENTE INOCUA y se trata de permanecer en reposo, tumbado y tranquilo durante 15 minutos. Durante este tiempo respirará aire a su ritmo y sin forzar la respiración. Tras acabar se pedirá que recoja una muestra de orina para el estudio de la cotinina. El tiempo total de la prueba es de unos 20 minutos.
4. Este procedimiento volverá a realizarlo el último día del programa (unas 16 semanas después).
5. Otras pruebas que se realizarán son: determinación del CO exhalado y el estudio de su capacidad pulmonar con la espirometría (prueba de soplar).
6. El conocimiento de los datos obtenidos de este y otros estudios es muy importante para poder ofrecer a los pacientes fumadores un mejor ajuste de su programa de abandono del tabaco y conocer su estado de salud.

El participar en este estudio no modifica en nada la actuación habitual en el programa al que ha acudido. Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos recogidos y usted podrá revocar este permiso cuando considere oportuno.

El equipo de investigación de este estudio, le agradece su buena voluntad para participar en el mismo.

Si necesita mayor información, contacte con el Dr.
en el teléfono

Muchas gracias.

Valencia, mayo de 2013.

Anexo 11.3. Informe de la Comisión de Investigación:

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT



Departamento de Salud de Valencia
Arnau de Vilanova - Liria



**DR. JUAN CARLOS ANDREU BALLESTER, PRESIDENTE DE LA
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE
VALENCIA ARNAU DE VILANOVA - LIRIA**

CERTIFICA:

El proyecto de Investigación titulado: "**Estudio de la relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la adicción al consumo de nicotina**", presentado por los Dres José Belda y Rafael Peris, como investigadores principales, ha sido evaluado por esta Comisión de Investigación, emitiendo informe favorable.

Valencia, 23 de octubre de 2013

PRESIDENTE COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN



Fdo: Dr. Juan Carlos Andreu Ballester

EL EFECTO DE LA NICOTINA SOBRE EL GASTO CARDÍACO MEDIDO POR IMPEDANCIA CARDIOTORÁCICA

Poveda Orón, A¹; Belda Ramírez, J²

¹ Estudiante de medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad Católica de Valencia. ² Médico del Departamento de M y C del Aparato Respiratorio del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo se define como **la gran epidemia silenciosa** de los países desarrollados.

Afecta a un 30% de la población adulta y contribuye al desarrollo de ciertas patologías que constituyen aproximadamente el **15% de la mortalidad anual española**.

Es **una de las drogas más adictivas**, en gran parte, gracias a la presencia de nicotina.

En este estudio se pretende estudiar el **efecto de la nicotina sobre la hemodinámica cardíaca**.

CONSUMO DE TABACO 2020

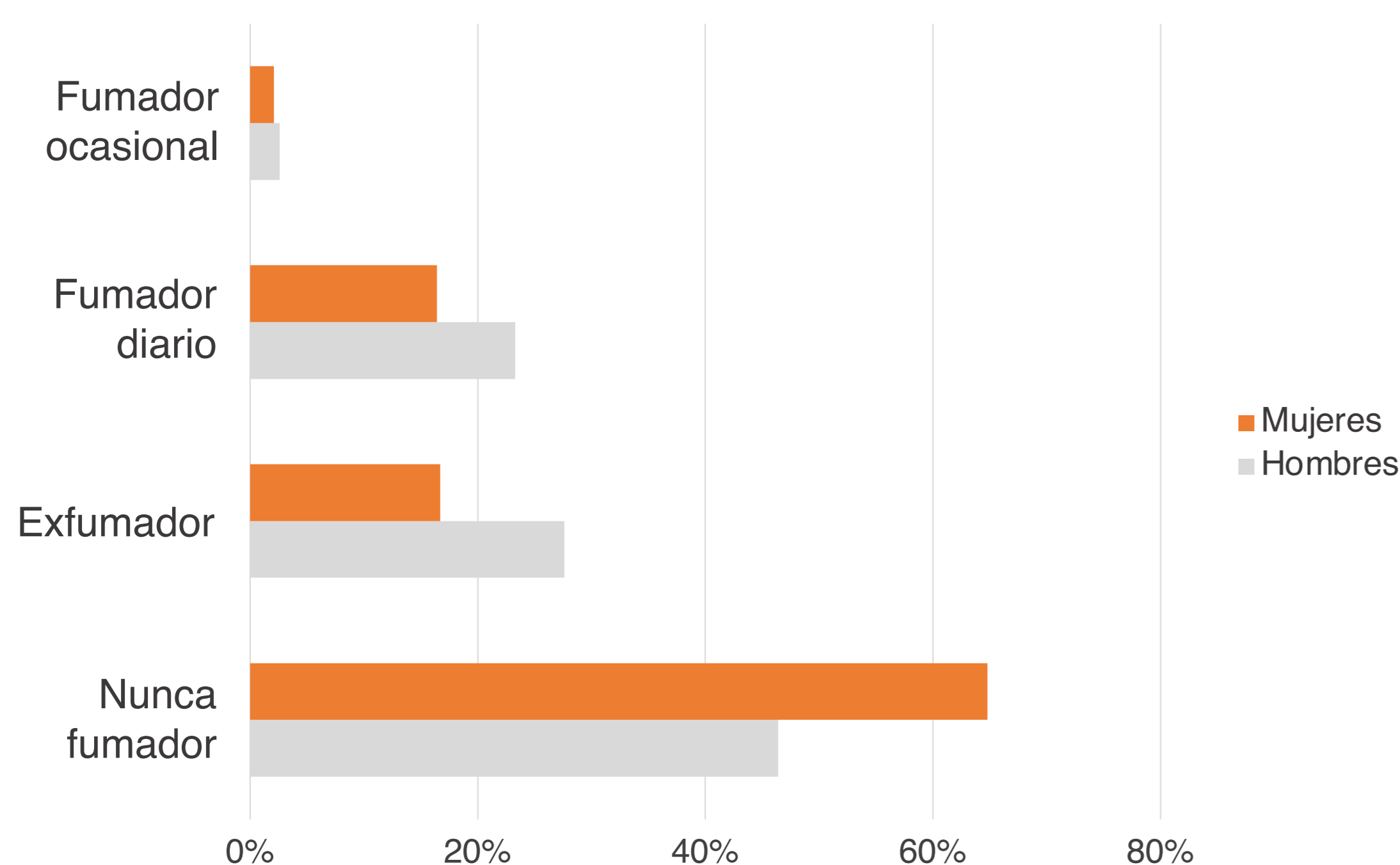


Gráfico 1: Diferencias entre sexos en el consumo de tabaco en 2020.

HIPÓTESIS

El consumo de sustancias con nicotina produce un aumento del gasto cardíaco (GC).

OBJETIVOS

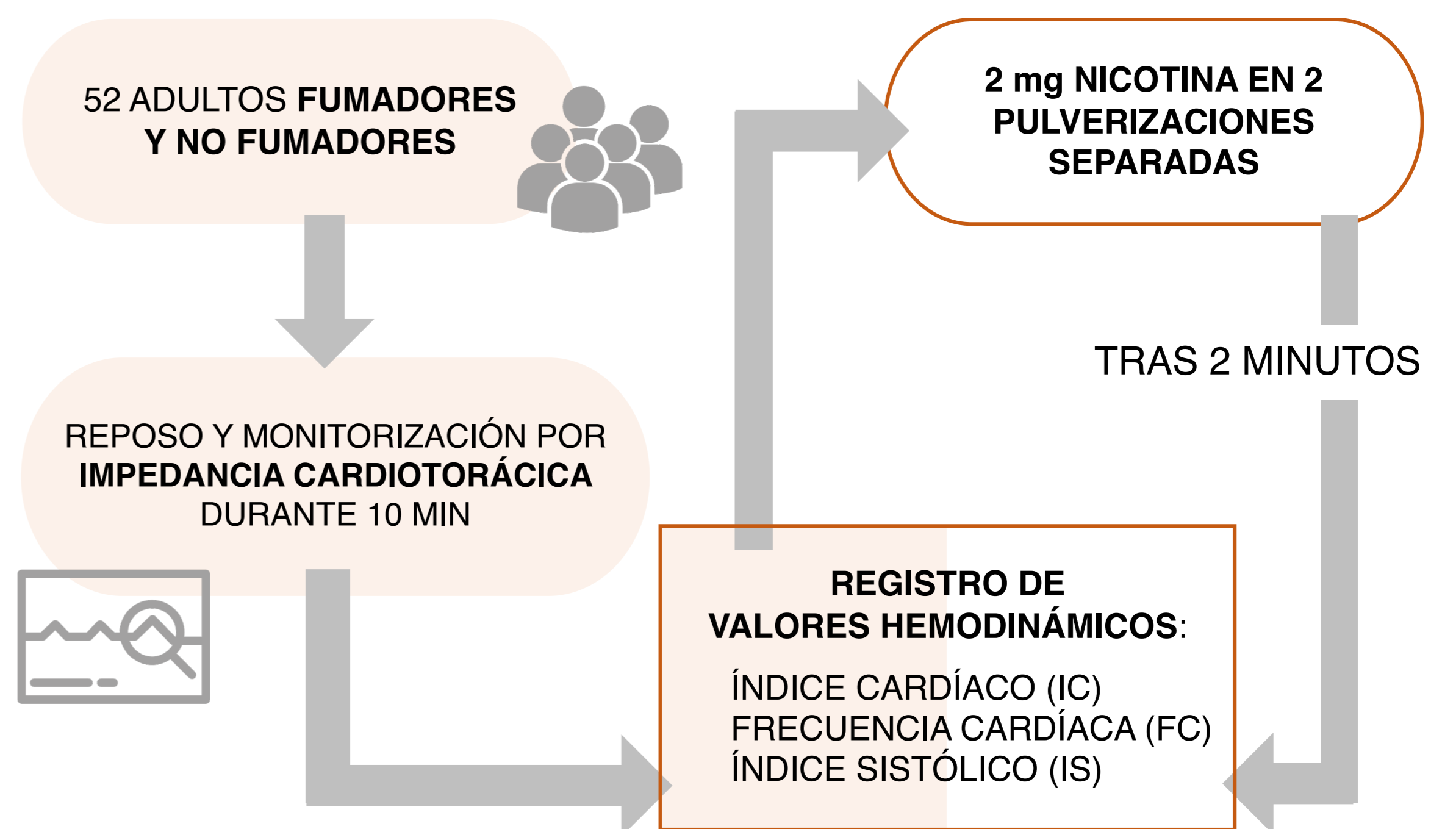
GENERAL:

Medir el **Índice Cardíaco (IC)** tras una dosis pulverizada de nicotina equivalente a un cigarrillo mediante impedancia cardiotorácica.

ESPECÍFICOS:

- Conocer el efecto de la nicotina sobre la **Frecuencia cardíaca, el Índice cardíaco y el Índice sistólico**.
- Comparar** el aumento del GC en fumadores y no fumadores.

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

INCREMENTO DEL IC

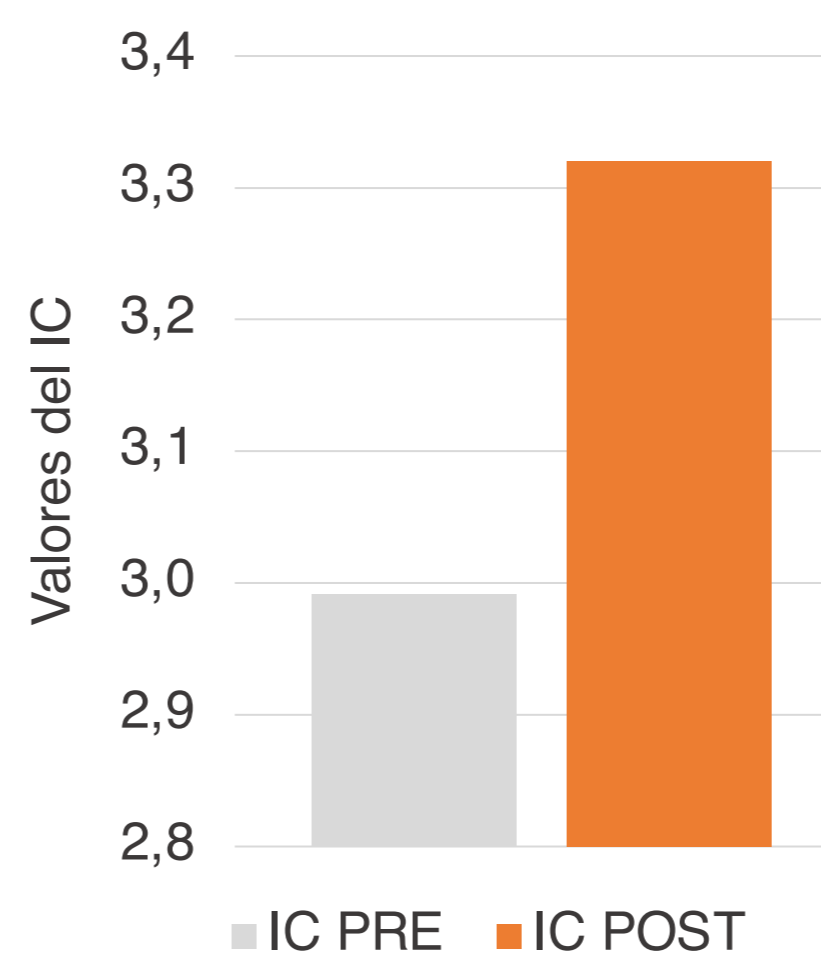


Gráfico 2: Valores del IC pre y post suministro de nicotina.

IC EN FUMADORES Y NO FUMADORES

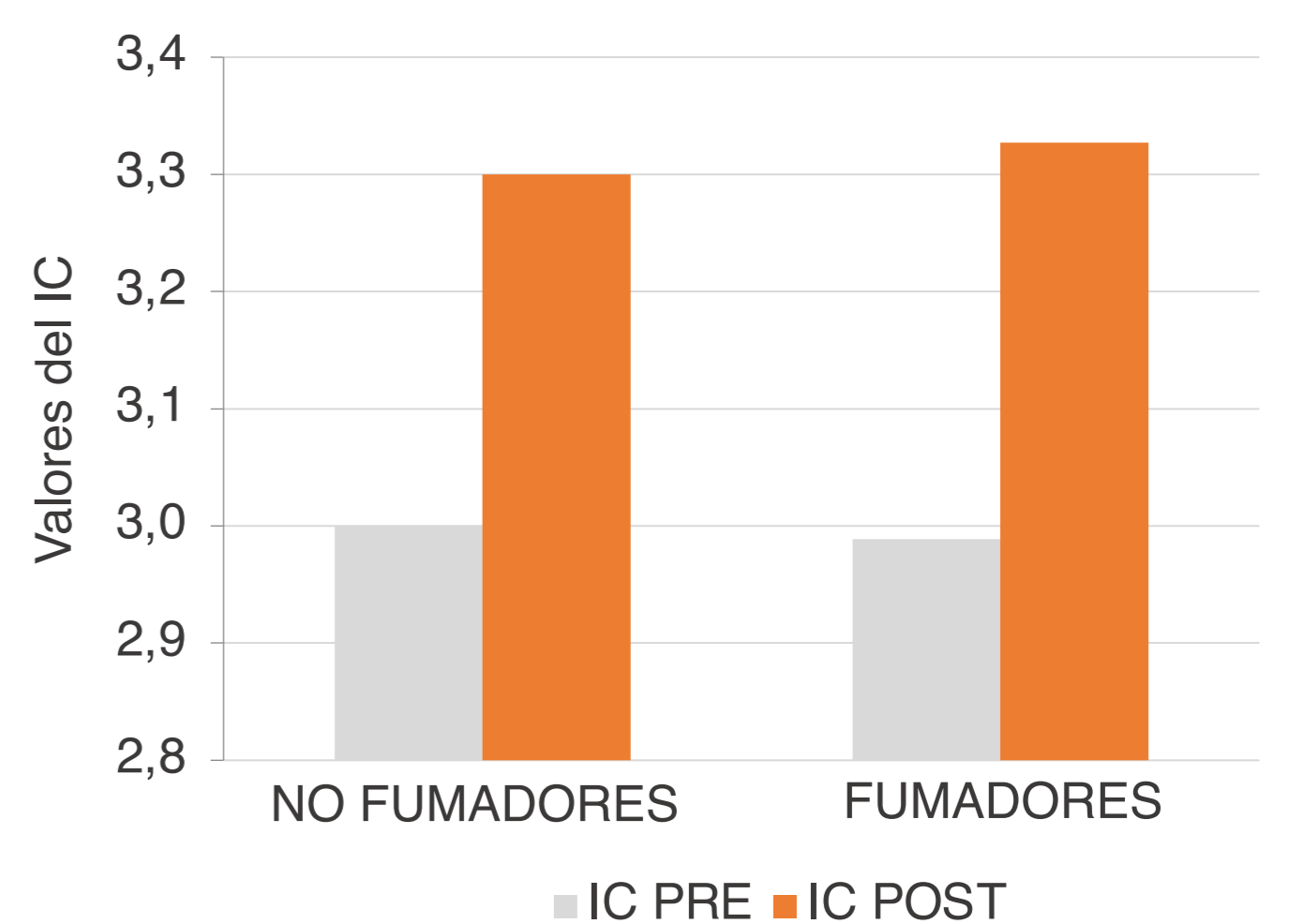


Gráfico 3: Comparación del incremento del IC en no fumadores y fumadores.

INCREMENTO DE FC

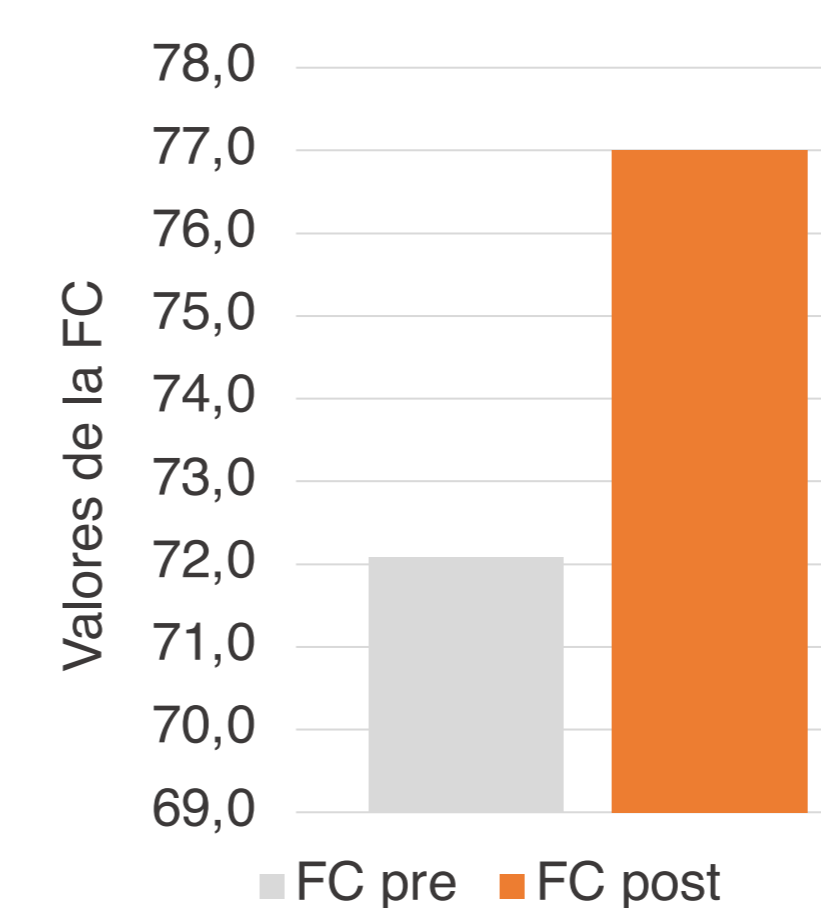


Gráfico 4: Valores del FC pre y post suministro de nicotina.

FC EN FUMADORES Y NO FUMADORES

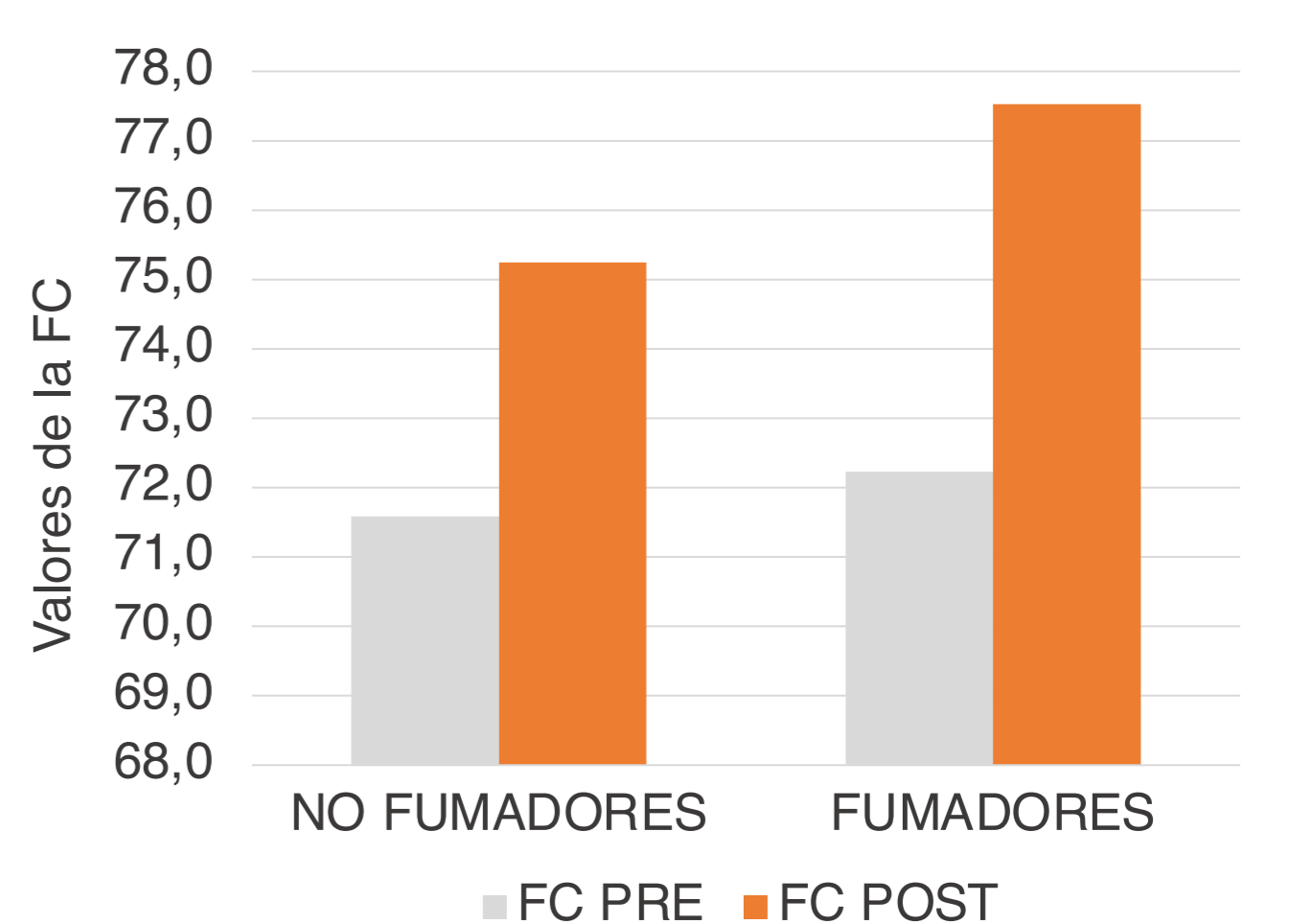


Gráfico 5: Comparación del incremento de la FC en no fumadores y fumadores.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. José Belda Ramírez, por dedicarme el tiempo necesario para que este trabajo pudiera salir adelante.

BIBLIOGRAFÍA DE INTERÉS

Pozuelos Estrada J, Martinena Padial E, Monago Lozano I, Viejo Durán I, Pérez Torralba T. Farmacología de la nicotina. Med Integr. 2000; 35(9): 409–17.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- La administración pulverizada de una dosis de nicotina equivalente a la dosis encontrada en un cigarrillo produce un **incremento significativo del IC**.
- El consumo de nicotina produce una **activación de las vías dopaminérgicas** y un aumento de la secreción de catecolaminas, generando así un aumento de la FC y del IC.
- El incremento del IC es **similar en fumadores crónicos y no fumadores**, independientemente del índice de consumo.