

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**INFLUENCIA DEL HÁBITO TABÁQUICO EN LA OCURRENCIA DE
COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS TRAS
LOBECTOMÍA PULMONAR**

DOCTORANDO

MARÍA TERESA GÓMEZ HERNÁNDEZ

LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES

Dr. MARCELO FERNANDO JIMÉNEZ LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Dra. NURIA MARÍA NOVOA VALENTÍN

PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

A David, por su inmensa paciencia, su amor y su apoyo incondicional.

A mis padres, sin cuyo cariño y sacrificio nada hubiera sido posible.

Agradecimientos.

Mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han contribuido a que este proyecto se haya convertido en una realidad:

Al Profesor D. Gonzalo Varela, por despertar en mí el interés por la investigación y poner a mi alcance los medios necesarios para que esta Tesis Doctoral viera la luz.

Al Profesor D. Marcelo Jiménez, por compartir conmigo sus ideas, sus conocimientos y su tiempo.

A la Doctora Dña. Nuria Novoa, por su incansable aliento, su meticulosidad y su confianza.

A los compañeros del Servicio de de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, que me han brindado su amistad y su apoyo, en especial a Dña. María Rodríguez, por su ejemplo, sus consejos y su complicidad.

A la Doctora Dña. María José Dalmau por su incondicional apoyo, tanto profesional como personal.

Y sobre todo, a los pacientes, quienes son el fin último y el sentido de todo cuanto hacemos.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Tabaquismo.....	3
1.1.1 Historia.....	4
1.1.2 Composición y toxicidad del humo del tabaco.....	6
1.1.3 Legislación sobre el tabaco.....	8
1.2 Fisiopatología	11
1.2.1 Cáncer	12
1.2.2 Efectos en el sistema cardiovascular.....	13
1.2.3 Efectos en el sistema respiratorio	19
1.3 Efectos del tabaco en la salud	23
1.3.1 Órganos y sistemas afectados por el tabaco.....	27
1.3.2 Efectos del tabaco en el sistema respiratorio	31
1.3.3 Otros efectos nocivos del tabaco en la salud	41
1.4 Complicaciones postoperatorias en Cirugía Torácica	43
1.4.1 Cirugía video asistida (VATS)	46
1.4.2 Estimación preoperatorio del riesgo de la resección pulmonar	48
1.5 Complicaciones postoperatorias relacionadas con el tabaco.....	48
1.5.1 Impacto del tabaco en el manejo anestésico.....	49
1.5.2 Postoperatorio.....	51
1.5.3 Influencia del tabaco en los resultados de la cirugía	52
1.5.4 Efectos del tabaco en Cirugía General	56
1.5.5 Efectos del tabaco en Cirugía Cardíaca	58
1.5.6 Complicaciones asociadas al tabaco en Cirugía Torácica	59
1.6 Cese del hábito tabáquico previo a la cirugía	61

1.6.1	Cese del hábito tabáquico en Cirugía Cardíaca	65
1.6.2	Cese del hábito tabáquico en Cirugía Torácica	68
1.6.3	Coste efectividad de los programas de cese del hábito tabáquico.....	73
2.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	77
3.	OBJETIVOS	79
3.1	Objetivo principal	79
3.2	Objetivos específicos	79
4.	MÉTODO DE TRABAJO.....	81
4.1	Población de estudio.....	81
4.1.1	Evaluación preoperatoria	81
4.1.2	Manejo perioperatorio	82
4.1.3	Fuentes de información.....	83
4.2	Diseño del estudio	84
4.3	VARIABLES ANALIZADAS	84
4.3.1	Variable dependiente	84
4.3.2	Variable independiente	85
4.3.3	Otras variables.....	86
4.4	Análisis estadístico.....	87
4.5	Consideraciones éticas.....	87
5.	RESULTADOS.....	89
5.1	Población estudiada.....	89
5.2	Análisis descriptivo de las variables continuas y categóricas en la serie global y en casos y controles	91
5.2.1	Variables continuas analizadas.....	91

5.2.2	Variables categóricas analizadas	96
5.3	Análisis descriptivo de las CPPs de la totalidad de la serie	100
5.4	Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles y cálculo de la <i>odds ratio</i> de las CPPs	100
5.5	Emparejamiento por <i>propensity score</i>	101
5.6	Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles emparejados y cálculo de la <i>odds ratio</i> de las CPPs	101
6.	DISCUSIÓN.....	104
6.1	Interés del tema	104
6.1.1	Cese del hábito tabáquico y CPPs en Cirugía Torácica	105
6.2	Metodología	107
6.2.1	Población estudiada	107
6.2.2	Selección de las variables	112
6.3	Método estadístico	120
6.4	Limitaciones del estudio	124
6.5	Interpretación y análisis de los resultados.....	125
6.5.1	Análisis descriptivo de las variables continuas y categóricas en la serie global y en casos y controles	125
6.5.2	Análisis descriptivo de la prevalencia de CPPs en la totalidad de la serie.....	127
6.5.3	Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles sin emparejar	128
6.5.4	Análisis de las CPPs en los casos y controles emparejados.....	130
6.6	Implicaciones en la práctica	133
7.	CONCLUSIONES.....	136
8.	BIBLIOGRAFÍA	139

9. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	164
10. ANEXOS	168

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La resección pulmonar es el procedimiento quirúrgico en el que se fundamenta el tratamiento del carcinoma broncogénico en los estadios precoces de la enfermedad donde, de acuerdo con las tasas de supervivencia publicadas, puede considerarse un tratamiento curativo. También se indica como tratamiento de otras patologías, por ejemplo, los tumores primarios o secundarios pulmonares y, de forma mucho más ocasional, en enfermedades infecciosas e inflamatorias como bronquiectasias, hidatidosis complicadas e incluso en el tratamiento de alteraciones congénitas.

Las complicaciones pulmonares cardiorrespiratorias postoperatorias no son infrecuentes en estos pacientes, pueden causarles la muerte hospitalaria y tienen una repercusión muy importante en el consumo de recursos económicos. En el año 2005, la European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) y la European Society of Thoracic Surgery (ESTS) decidieron establecer una base de datos europea cuyo principal objetivo era obtener datos fiables de morbilidad y mortalidad de las intervenciones torácicas. En la actualidad la base de datos pertenece solo a la ESTS y, hasta diciembre de 2014, se han registrado datos de 62.648 pacientes. La morbilidad cardiorrespiratoria de la serie global es del 15.15%, mientras que la mortalidad hospitalaria no ajustada registrada en la base de datos es del 2.5%¹.

El tabaquismo es la primera causa de muerte prematura prevenible². La relación causal del hábito de fumar con las enfermedades respiratorias y cardiovasculares, así como su efecto carcinogénico han sido ampliamente demostrados. Además, se sabe que el tabaquismo tiene una gran influencia en la ocurrencia de complicaciones en el postoperatorio tras cualquier tipo de cirugía. Según Bluman *et al.*³ el riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares postoperatorias (CPPs) es 5.5 veces mayor en pacientes fumadores activos comparado con nunca fumadores.

El cese del hábito tabáquico es una de las recomendaciones preoperatorias más importantes previa a cualquier tipo de cirugía programada. Sin embargo, la relación entre la duración preoperatoria de la abstinencia tabáquica y el efecto beneficioso en la

ocurrencia de complicaciones postoperatorias no está claro. La disminución de las CPPs debido al cese del hábito tabáquico está relacionada con la mejoría fisiológica de la acción ciliar, la actividad de los macrófagos, la función de la vía aérea pequeña y especialmente con la disminución de la producción de esputo. Estos cambios pueden tardar semanas en producirse. Por ello, algunos estudios han sugerido que dejar de fumar sólo unas pocas semanas antes de la cirugía puede conducir a un incremento paradójico e inesperado en el índice de complicaciones pulmonares.

Conocer el efecto del tabaquismo activo y de la cesación tabáquica previa a la cirugía en la ocurrencia de complicaciones postoperatorias es de especial interés en pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar programada, especialmente en aquellos con diagnóstico de cáncer de pulmón, donde los beneficios del cese del hábito deben justificar la demora del tratamiento.

Este hecho, junto, con la ausencia de información fiable en la literatura, creemos que justifican el interés de esta investigación.

1.1 Tabaquismo

El hábito tabáquico es una de las adicciones más extendidas en el mundo, siendo la primera causa de muerte prematura prevenible². Su prevalencia ha aumentado en los últimos años y en España, según los datos publicados más recientes, el consumo de tabaco en mayores de 15 años es del 24%⁴. Los gastos sanitarios que se desprenden por su causa son enormes, tanto en costes directos por medicación, hospitalización, etc., como por horas de trabajo perdidas.

El humo resultante de la combustión del tabaco es una mezcla compleja, dinámica y reactiva que contiene alrededor de 7.000 compuestos químicos, de los que más de 70 son considerados cancerígenos⁵. Se trata probablemente de la fuente más significativa de exposición química tóxica en la actualidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5.4 millones de muertes prematuras son atribuibles al humo del tabaco en todo el mundo⁶. Si la tendencia continua, 10 millones

de fumadores por año morirán prematuramente en 2025⁷. Las causas más comunes de muerte relacionadas con el humo del tabaco son las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y varios tipos de cáncer, en especial, el cáncer de pulmón⁸. Además, la exposición pasiva al humo del tabaco también incrementa el riesgo de desarrollar estas y otras enfermedades en sujetos no fumadores⁹.

1.1.1 Historia

Los expertos en vegetales han determinado que el centro del origen del tabaco se sitúa en la zona andina entre Perú y Ecuador. Los primeros cultivos debieron tener lugar entre cinco mil y tres mil años a.C. El tabaco era usado por los mayas para celebraciones y rituales religiosos y fue conocido por los europeos en 1492 con ocasión de la llegada de Cristóbal Colón. En aquel momento su consumo ya estaba extendido por todo el continente. Además de fumarse, el tabaco se aspiraba por la nariz, se masticaba, se comía, se bebía, se untaba sobre el cuerpo, se usaba como gotas en los ojos o como enemas. Rodrigo de Jerez y Luis de Torre, marinos que navegaron a América en la Santa María en el primer viaje de Colón en 1492, fueron los primeros europeos en conocer la existencia del tabaco. Rodrigo de Jerez, a su vuelta a España, fue encarcelado por la Inquisición acusado de brujería, ya que “sólo el diablo podía dar a un hombre el poder de sacar humo por la boca”¹⁰.

Las primeras semillas de tabaco llegaron a Europa en 1577 de la mano del médico y botánico Francisco Hernández de Boncalo, por orden del rey Felipe II. Estas semillas fueron plantadas en Toledo, en una zona llamada los Cigarrales. Allí se inició el cultivo de tabaco en Europa y, por ese motivo, algunos historiadores asocian el nombre de “cigarro” con estas fincas. Su extensión por el continente europeo fue gracias al embajador francés en Portugal Jean Nicot (1530-1600). En su honor Linneo introdujo la denominación “Nicotiana” en la clasificación botánica que publicó en *Species Plantarum*¹¹. Jean Nicot introdujo el tabaco en su forma aspirada (rapé) y adquirió gran popularidad al atribuirle la curación de una migraña a Catalina de Médicis (esposa de

Enrique II). Posteriormente los grandes viajes marítimos de los siglos XVI, XVII, XVIII expandieron el tabaco y su consumo por las costas de Asia, África y Oceanía. Hubo un tiempo entonces en el que el tabaco fue considerado como una medicina para muchas enfermedades, incluyendo los dolores de cabeza, de muelas, artritis, dolores de estómago, heridas y mal aliento. Así lo recoge Nicolás Monardes, médico sevillano del siglo XVI en su tratado “Del tabaco y sus virtudes” incluido en el libro publicado en 1570 “La historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales”. Sin embargo, el Papa Urbano VIII prohibió el consumo de tabaco en 1642 en todas las iglesias de la ciudad bajo pena de excomunión.

El tabaco no constituyó un problema de salud hasta la Revolución Industrial, momento en el que comenzó la producción masiva. A finales del siglo XIX, el consumo de tabaco se incrementó considerablemente sobre todo en países industrializados propiciado por la fabricación de cigarrillos a escala industrial, las elevadas inversiones en técnica y la publicidad de las empresas tabacaleras. Además los gobiernos vieron en este consumo una gran oportunidad de negocio debido a la creación de un comercio internacional y la consiguiente aplicación de impuestos sobre los productos del tabaco.

En 1929 se relacionó por primera vez el consumo de cigarrillos con el cáncer de pulmón, hecho que conllevó una impresionante campaña antitabaco en la Alemania nazi¹². Y en 1964 se publicó el primer informe de la Dirección General de Servicios de Salud de Estados Unidos (EEUU) titulado “El tabaquismo y la Salud”¹³ que advertía de los peligros para la salud provocados por fumar. Este informe se basaba en la revisión de más de 7.000 artículos publicados hasta la fecha relativos al tabaco y las enfermedades. El informe concluía que el tabaco era una causa de cáncer de pulmón y laringe en el hombre, una probable causa de cáncer de pulmón en mujeres y que era la causa más importante de bronquitis crónica en ambos sexos. Como consecuencia de este informe el Congreso de EEUU adoptó ciertas medidas legales antitabaco en 1965 y 1969 que incluían la incorporación de mensajes de advertencia sobre los peligros del tabaco en las cajetillas, la prohibición de la publicidad del tabaco en los medios de comunicación y la elaboración de un informe anual de las consecuencias del tabaco en la salud. Sin embargo, estas medidas no se llevaron a cabo hasta 50 años después.

1.1.2 Composición y toxicidad del humo del tabaco

El humo de los cigarrillos es un complejo aerosol producto de la destilación y combustión del tabaco quemado. El tabaco es un producto vegetal que se obtiene tras un extenso proceso de elaboración de las hojas de la planta denominada *Nicotiana*, perteneciente a la familia de las solanáceas. El género *Nicotiana* abarca más de 60 especies. La especie *Nicotiana tabacum* comprende el 90% de los tabacos cultivados en el mundo.

La hoja de *Nicotiana tabacum* contiene 3.800 compuestos, tanto orgánicos como inorgánicos¹⁴. Los compuestos orgánicos se pueden agrupar en nitrogenados (proteínas, aminoácidos, amoníaco y alcaloides entre los que se encuentra la nicotina) y no nitrogenados (hidratos de carbono, polifenoles, resinas, aceites...). Los compuestos inorgánicos son básicamente sales y óxidos minerales, principalmente de calcio y potasio. Los componentes mayoritarios de la hoja son el agua y la nicotina. El agua representa un 80% del total de peso de la hoja tras su recolección y la nicotina puede alcanzar valores entre el 1 y el 12%.

Durante el proceso de fumado del tabaco se generan dos fases bien diferenciadas:

- Fase particulada, formada por partículas de 0.35-0.40 micras de diámetro y compuesta principalmente por agua, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), nicotina, fenol, cresol, benzopireno, oligometales, indol, carbazol y catecol. Los compuestos más importantes en esta fase son la nicotina y el alquitrán. La nicotina es una amina terciaria compuesta por piridina y un anillo pirrólico al cual hay enlazado un grupo metilo. Se trata de una sustancia incolora, que al quemarse toma un tono marrón y genera el olor característico del tabaco. El alquitrán es, según la norma ISO 4387, la materia particulada libre de agua y nicotina; es la porción de la corriente principal del humo del tabaco que condensa en la trampa de humo, menos el agua y la nicotina expresada en

mg/cigarrillo. Entre las sustancias que lo componen se encuentran PAH, aminas aromáticas y compuestos inorgánicos.

- Fase gaseosa donde los principales componentes son monóxido de carbono, cianuro de hidrógeno, acetaldehído, acroleína, amoníaco, formaldehído, óxidos de nitrógeno e hidracina.

Aunque existen muchas otras clasificaciones, la mayoría de autores que trabajan en el estudio del humo del tabaco emplea “la lista de Hoffmann”¹⁵. Hoffman y sus colaboradores han publicado varias listas en las que se incluyen los compuestos biológicamente y toxicológicamente activos presentes en la corriente de humo generada por la combustión del tabaco, los cuales se han denominado coloquialmente “analitos de Hoffman”. Esta lista está basada en investigaciones iniciadas a principios de los 90 e incluye tanto componentes tóxicos como carcinógenos.

Una forma de cuantificar el nivel de toxicidad de los diferentes compuestos presentes en la corriente principal del humo del tabaco es la dada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) que establece cuatro grupos en función del efecto que la sustancia tenga sobre el ser humano: grupo 1 (conocido como cancerígeno humano); grupo 2A (probable cancerígeno humano); grupo 2B (posible cancerígeno humano) y grupo 3 (no clasificado como cancerígeno humano).

Entre los diferentes compuestos del humo del tabaco, la IARC ha llegado a identificar más de sesenta compuestos potencialmente cancerígenos^{16,17}, entre ellos: 10 PAH, 8 nitrosaminas específicas del tabaco y 45 compuestos adicionales.

En 2003 Fowles *et al.*¹⁸ fueron más allá y establecieron un sistema de evaluación del riesgo toxicológico de los diferentes componentes del humo del tabaco con el fin de proporcionar una base científica para clasificar y priorizar estos componentes químicos en términos de su contribución a la toxicidad del tabaco. Para ello, analizaron todos los componentes considerados carcinógenos o probables carcinógenos según la IARC, así como otros posibles tóxicos e identificaron aquellos que contribuían más al desarrollo de cáncer y de enfermedades respiratorias y cardiovasculares. Así, encontraron que el

1,3-butadieno, el arsénico y el acetaldehído representaban la mayor contribución para el riesgo de cáncer.

Más recientemente, en 2011, Talhout *et al.*¹⁹ aportaron una lista de 98 componentes peligrosos del humo del tabaco basándose en una extensa búsqueda bibliográfica sobre componentes del humo ya conocidos y su riesgo por inhalación para la salud humana. Generaron una base de datos electrónica de componentes del humo del tabaco con más de 2.200 entradas. Encontraron niveles de emisión en la corriente principal de 542 de los componentes y valores peligrosos de inhalación para humanos de 98 componentes. Incluyeron componentes con potencial carcinógeno, pero también otros con efecto a nivel cardiovascular y respiratorio. Las tres mayores causas de muerte relacionadas con el tabaco quedan cubiertas con estos 98 componentes. La lista establecida por Talhout incluye los nueve componentes de la corriente principal del humo del tabaco que son carcinógenos conocidos (grupo 1), así como nueve compuestos que son probablemente carcinógenos (grupo 2A). Además contiene 34 de los 48 compuestos que posiblemente son carcinógenos para los humanos (grupo 2B).

En 2012, la FDA²⁰ publicó una lista similar en la que incluyó 93 componentes nocivos y potencialmente nocivos en los productos y en el humo del tabaco en que se establecía el potencial carcinogénico, adictivo y de toxicidad respiratoria, cardiovascular y reproductiva de cada uno de los componentes (ver Anexo 1).

1.1.3 Legislación sobre el tabaco

La toxicidad del tabaco así como sus efectos representan un grave problema para la mayoría de países. Por ello, se ha considerado necesaria la creación de leyes más estrictas que sean capaces de concienciar a la población y disminuir en la medida de lo posible el consumo de tabaco.

En España la primera ley que entró en vigor con la intención de regular el consumo de tabaco fue la Directiva 2001/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 5 de junio de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales,

reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco. En esta ley se establece cómo medir ciertas sustancias presentes en el humo del tabaco y se definen ciertos términos como:

- 1) “productos del tabaco”: los productos destinados a ser fumados, aspirados, chupados o mascados, desde el momento en que estén constituidos, incluso parcialmente, por tabaco, genéticamente modificado o no;
- 2) “alquitrán”: el condensado de humo bruto anhidro y exento de nicotina;
- 3) “nicotina”: los alcaloides nicotínicos;
- 4) “tabaco de uso oral”: todos los productos destinados al uso oral, con excepción de los productos para fumar o mascar, constituidos total o parcialmente por tabaco en forma de polvo, de partículas finas o en cualquier combinación de esas formas, en particular los presentados en sobres de dosis o en sobres porosos, o con un aspecto que sugiera un producto comestible;
- 5) “ingrediente”: cualquier sustancia o componente distinto de las hojas y otras partes naturales o no transformadas de la planta de tabaco que se use en la fabricación o la preparación de un producto del tabaco que sigan estando presentes en el producto elaborado, aunque sea en forma modificada, incluidos el papel, el filtro, las tintas y la goma adhesiva.

Además se establecen los contenidos máximos permitidos de alquitrán, nicotina y monóxido de carbono (CO). También se establecen las normas de etiquetado del producto en el que deben constar advertencias sobre su potencial perjudicial ocupando como mínimo el 10% de la superficie correspondiente al etiquetado.

El 1 de enero de 2006 entró en vigor otra ley algo más restrictiva, la Ley 28/2005, del 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, que supuso un hito importante en la política de nuestro país en la lucha contra el tabaquismo, tanto en lo que se refiere a la prohibición de fumar en lugares públicos como a las medidas

encaminadas a potenciar la deshabituación del tabaco y a tratar de erradicar a medio y largo plazo el hábito de fumar.

A pesar de esta ley, la Unión Europea instó al gobierno español a endurecer la normativa y a ampliar los impuestos existentes sobre el tabaco, encareciendo el precio de las cajetillas, ya que según el estudio HELP- COMets (Carbon Monoxide Measure of Exposure to Tobacco Smoke), España se situaba en el octavo puesto de países con mayor nivel de contaminación ambiental por CO debida al consumo del tabaco. Mientras que el nivel máximo de CO establecido para la calidad del aire ambiental era de 8.5 ppm, en España estas concentraciones alcanzaban 17.5 ppm en el aire espirado por fumadores, 3.9 ppm en el aire espirado por personas no expuestas al tabaco y 8 ppm entre los fumadores pasivos.

Por ello, en 2011 entró en vigor la Ley 42/2010, del 30 de diciembre, por la que se modificaba la Ley 28/2005, del 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. Se añadieron nuevos puntos que restringían todavía más el consumo de tabaco en espacios cerrados ampliando el concepto de espacios de uso público a lugares accesibles al público en general o lugares de uso colectivo, con independencia de su titularidad pública o privada, así como los vehículos de transporte público o colectivo.

Cinco años después de la entrada en vigor de la última Ley del tabaco podemos decir que el cumplimiento se sitúa por encima del 95%. La exposición de la población al humo ambiental se ha reducido en un 57%. La contaminación interior por partículas finas (PM2.5) ha caído un 90% en los locales de ocio. El número de fumadores entre 2009 y 2014 se ha reducido en 1.2 millones y el resto fuma menos. Las ganancias en salud han sido significativas con un descenso del 11% en los ingresos por infarto, de un 15% en los ingresos por asma infantil y de una mejoría relevante de la salud respiratoria de los trabajadores de la hostelería. Las ventas de tabaco se han reducido en un 50% al coincidir con la crisis económica aunque ese no era un objetivo directo de la ley. La menor recaudación fiscal por descenso de ventas se verá compensada por la reducción

de la factura sanitaria. Respecto a la hostelería, es falso que tuviera consecuencias indeseables dado que los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) revelan que el número de bares cerrados entre 2010 y 2012 fue del 2.7% del total, exactamente igual que el del pequeño comercio. En definitiva, balance muy positivo para la salud pública, factura sanitaria y clima social sin efectos negativos significativos en la hostelería²¹.

El tabaquismo es una de las mayores epidemias del siglo XXI. Los datos más recientes indican que casi el 18% de la población española está expuesta al humo del tabaco⁴. Sin embargo, a pesar, de la creciente publicación de evidencias sobre los efectos adversos de muchos de los compuestos del humo del tabaco y la implementación de medidas que favorecen el cese del hábito tabáquico y limitan la exposición pasiva al humo del mismo, el 64% de los fumadores no muestra intención de dejar de fumar⁴.

1.2 Fisiopatología

Los mecanismos por los que el tabaco causa enfermedades indican que no hay un nivel libre de riesgo de exposición al humo del tabaco. La inhalación de la mezcla química compleja de los componentes de la combustión del tabaco causa efectos adversos en la salud, particularmente cáncer y enfermedades pulmonares y cardiovasculares a través de mecanismos que incluyen daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN), inflamación y estrés oxidativo²².

Mediante los múltiples mecanismos descritos, el riesgo y la severidad de muchos de los efectos adversos causados por el humo del tabaco están directamente relacionados con la duración y el nivel de exposición al humo del tabaco.

El uso mantenido y las exposiciones a largo plazo al humo del tabaco se deben al poder adictivo de los productos del tabaco, que son mediados por diversas acciones de la nicotina y otros componentes en los múltiples receptores nicotínicos en el cerebro. La nicotina es el compuesto químico fundamental que causa y mantiene los efectos

adictivos de los productos comerciales del tabaco. Varios estudios sugieren que puede haber ciertos determinantes psicosociales, biológicos y genéticos asociados con las diferentes trayectorias observadas entre los distintos subgrupos de población desde que se inician en el hábito tabáquico hasta que se convierten en muy fumadores. Las variaciones genéticas heredadas en genes como el CYP2A6 contribuyen a los diferentes patrones de comportamiento en cuanto al consumo de tabaco y el cese del hábito. La evidencia es consistente con que las diferencias individuales en la historia tabáquica y la severidad de los síntomas de abstinencia se relacionan con recuperación satisfactoria de la adicción a la nicotina²².

Los bajos niveles de exposición, incluyendo el tabaquismo pasivo, conducen a un incremento brusco de la disfunción endotelial e inflamación, las cuales están implicadas en los eventos cardiovasculares agudos y en la trombosis. No existe suficiente evidencia de que las estrategias de modificación del producto con menos emisiones de tóxicos específicos en el humo tabaco reduzcan el riesgo de efectos adversos mayores en la salud.

1.2.1 Cáncer

La dosis de carcinógenos resultantes de la inhalación del humo del tabaco se refleja en los niveles de estos carcinógenos o sus metabolitos en la orina de los fumadores. Algunos biomarcadores están asociados con la exposición a carcinógenos específicos del humo del tabaco, como los metabolitos urinarios de la nitrosamina 4 – (metilnitrosamina)-1-(3-piridil)1-butanona específica del tabaco y los ligandos afines por la hemoglobina (Hb) de las aminas aromáticas. La activación metabólica de los carcinógenos del tabaco por el citocromo P-450 tiene un efecto directo en la formación de ligandos del ADN²².

La evidencia es consistente con que la combinación de polimorfismos en los genes CYP1A1 y GSTM1 conduce a mayores niveles de ligandos del ADN y a un riesgo relativo mayor para el cáncer de pulmón que en aquellos fumadores sin este perfil genético²².

La exposición a carcinógenos y el daño producido en ADN observado en fumadores desencadenan directamente numerosos cambios citogenéticos presentes en el cáncer de pulmón. El tabaquismo incrementa la frecuencia de los ligandos del ADN para los carcinógenos del humo del tabaco como son el benzo(a)pireno y las nitrosaminas específicas del tabaco en el pulmón y en otros órganos. La exposición a los carcinógenos del humo del tabaco conlleva un daño en el ADN y subsecuentes mutaciones en los genes TP53 y KRAS en cáncer de pulmón. Además, el tabaco induce la presencia de promotores de la metilación de genes supresores de tumores como son P16 en cáncer de pulmón y en otros cánceres relacionados con el tabaco. Otros componentes del tabaco como la nicotina y la 4-(metilnitrosamina)-1-(3piridil)-1-butanona pueden activar la señal de transducción directamente a través de los eventos mediados por receptores, permitiendo la supervivencia de las células epiteliales dañadas que, en condiciones normales, morirían²².

El cese del hábito tabáquico permanece como la única estrategia probada para reducir el proceso patogénico que induce el cáncer. Puesto que, por el momento, no se ha identificado cuál es la contribución específica de cada uno de los carcinógenos del tabaco, solos o en combinación, al desarrollo del cáncer.

1.2.2 Efectos en el sistema cardiovascular

Existe una relación dosis-respuesta no lineal entre la exposición al humo del tabaco y el riesgo cardiovascular, con un incremento brusco en los niveles bajos de exposición (incluyendo las exposiciones pasivas o consumo poco frecuente de tabaco) y una relación dosis-respuesta menos marcada a medida que el número de cigarrillos fumados cada día aumenta²³.

El cese del hábito tabáquico reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en fumadores con o sin enfermedad coronaria. El uso de la nicotina u otras medicaciones para facilitar el cese del hábito tabáquico en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida produce, de lejos, menos riesgo que el riesgo de continuar fumando. Hasta la fecha, la evidencia no establece que una reducción en el

consumo de cigarrillos (es decir, fumar menos cigarrillos al día) reduzca el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Tan sólo algunos de los más de 4.000 componentes conocidos del humo del tabaco han sido examinados de manera aislada para determinar su efecto en la enfermedad cardiovascular:

- 1) La nicotina estimula la médula adrenal para que secrete adrenalina, reinicia los receptores carotídeos y aórticos para mantener una presión arterial elevada y estimula al sistema nervioso autónomo incrementando el tono simpático. El resultado es un incremento de la presión arterial sistólica y diastólica, de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas. Como consecuencia del incremento de la contractilidad miocárdica se produce un mayor consumo de oxígeno por el músculo cardíaco. El aumento de la excitabilidad conduce a contracciones más frecuentes y de nuevo a un mayor consumo de oxígeno. De forma, que la demanda de oxígeno aumenta. El incremento de las resistencias vasculares condiciona un descenso del flujo coronario con el consiguiente menor aporte de oxígeno. La nicotina también aumenta el calcio intracelular lo que puede exacerbar el daño miocárdico celular²⁴.

Además de la influencia en el incremento del gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, la nicotina también tiene efecto en la enfermedad aterotrombótica, aunque este efecto sea controvertido. La exposición a nicotina sola no ha mostrado ningún cambio, descenso o aumento en la vasodilatación dependiente del endotelio o en la disponibilidad de óxido nítrico (NO). Varios modelos experimentales han demostrado que, aunque altas dosis de nicotina favorecen cambios aterogénicos, en concentraciones similares a las de la sangre de los fumadores tiene escaso efecto en la iniciación y propagación de la aterosclerosis. Igualmente, el efecto de la nicotina en los factores trombo-hemostáticos como son las plaquetas, el fibrinógeno, o el factor tisular del plasminógeno (t-PA) y el inhibidor del factor tisular del plasminógeno (PAI-1) parece ser insignificante. Como ya se ha mencionado, la nicotina es una sustancia adictiva bien conocida en el humo del

cigarro y sus cualidades adictivas perpetúan la exposición a otros componentes más dañinos.

- 2) En la sangre, el monóxido de carbono se combina con la Hb para formar carboxihemoglobina (HbCO). En fumadores, la cantidad de HbCO en sangre oscila entre 5 y el 15% mientras que en los no fumadores es sólo de 0.3 al 1.6%²⁵. La cantidad de HbCO presente en la sangre de los fumadores depende del tipo de cigarrillo, de la frecuencia y del método de inhalación. La afinidad del CO por la Hb es 200 veces mayor que la del oxígeno. Por eso, la cantidad de Hb disponible para combinarse con el oxígeno se reduce drásticamente. Además, la curva de la oxihemoglobina se desplaza hacia la izquierda debido a la dificultad de los tejidos para extraer oxígeno de la hemoglobina. El resultado es un descenso del oxígeno disponible en los tejidos.

El CO también puede unirse con la citocromo oxidasa y la mioglobina e inactivar las enzimas mitocondriales en el músculo cardíaco. El resultado es un descenso en el transporte del oxígeno intracelular y su uso, así como un efecto inotrópico negativo. Estos mecanismos conducen a una hipoxia celular crónica que el organismo compensa con un incremento de hematíes. El resultado es una mejoría de la disponibilidad de oxígeno a expensas de un aumento de la viscosidad de la sangre.

El humo del tabaco aumenta la producción de Hb, de hematíes, de leucocitos, fibrinógeno, plaquetas y la reactividad de las plaquetas. Como consecuencia se produce un incremento del hematocrito y de la viscosidad de la sangre que contribuye a aumentar la tendencia trombótica. El resultado es un aumento de la incidencia de la enfermedad tromboembólica arterial en fumadores con un descenso de la incidencia de trombosis venosa profunda en comparación con no fumadores²⁵.

La hipoxia crónica del músculo cardíaco y el incremento de la enfermedad tromboembólica provoca en los fumadores un 70% más de riesgo de enfermedad coronaria comparado con los no fumadores.

El 38% de los pacientes con patología vascular asocia además problemas cardiovasculares, y de ellos, el 80% son fumadores.

Respecto al cese del hábito tabáquico, un estudio demostró que el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) era menor en exfumadores de más de seis meses que en fumadores activos, aunque el riesgo de angina severa era similar para fumadores activos, exfumadores y no fumadores²⁶.

Por otro lado, los efectos del CO en la enfermedad atero-trombótica han resultados contradictorios. Ciertos estudios de hace décadas sugerían que el CO podría ser el responsable de las alteraciones cardiovasculares relacionadas con el tabaco. Sin embargo, datos más recientes sugieren que el CO del humo del tabaco es una causa poco probable de aterosclerosis y trombosis.

- 3) Los hidrocarburos aromáticos policíclicos encontrados en la fracción sólida del humo del tabaco también han sido estudiados y, al menos, en modelos experimentales parecen acelerar las aterosclerosis.
- 4) Actualmente, el estrés oxidativo mediado por radicales libres está emergiendo como el paso inicial en el desarrollo de aterosclerosis. En relación con la inhalación del humo del tabaco, estos radicales libres pueden formarse desde: 1) fase gaseosa o sólida del humo del tabaco; 2) macrófagos y neutrófilos circulantes o activados in-situ y 3) fuentes endógenas de especies reactivas de oxígeno como la eNOS (sintetasa de óxido nítrico endotelial), la xantina oxidasa y la cadena de transporte mitocondrial eléctrica. Una reacción entre los radicales libres como un superóxido y el óxido nítrico no solo disminuye la disponibilidad del NO, también genera peroxinitrito, que aumenta el estrés oxidativo celular. El estrés oxidativo aumentado sumado a la pérdida del efecto protector del NO conduce hacia un balance celular desviado hacia la proaterogénesis y la protrombosis. Alteraciones como la disfunción endotelial, los efectos proinflamatorios en la pared de los vasos, efectos protrombóticos como el incremento de la reactividad plaquetaria, la reducción de la fibrinólisis endógena y la peroxidación lipídica pueden ser explicados por el aumento del estrés oxidativo.

Los antioxidantes y los agentes que reducen el estrés oxidativo o incrementan la disponibilidad de NO han demostrado que mejoran y revierten los efectos proaterogénicos, proinflamatorios y protrombóticos asociados al humo del tabaco.

Estos compuestos tienen efecto en:

a) Aterogénesis

- La disfunción vasomotora es una de las manifestaciones más tempranas de los cambios ateroscleróticos en los vasos. La exposición al humo del tabaco empeora la vasodilatación dependiente del endotelio en lechos macrovasculares y microvasculares. El NO es un radical libre que es responsable de la función vasodilatadora del endotelio²⁷. Varios estudios^{28,29} in vitro han demostrado la disminución del NO disponible en presencia del humo del tabaco o de alguno de sus componentes.
- **Inflamación:** la respuesta inflamatoria es un componente esencial en la iniciación y evolución de la aterosclerosis. Algunos estudios han indicado que el humo del tabaco causa entre un 20-25% de incremento de leucocitos³⁰. In vivo, el humo del tabaco se asocia con un incremento de múltiples marcadores inflamatorios incluyendo la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tanto en hombres como en mujeres^{31,32}.
- Alteración del perfil lipídico. Los fumadores tienen unos niveles de colesterol, triglicéridos y LDL elevados, pero el HDL es menor en fumadores que en no fumadores³³. Además el cociente alterado de triglicéridos / HDL se ha relacionado recientemente con la resistencia a la insulina. De hecho se ha propuesto que la resistencia a la insulina es un punto de unión potencial entre el humo del tabaco y la enfermedad cardiovascular³⁴.
- Predisposición genética. Recientemente, se ha descubierto que la predisposición genética acelera el desarrollo de la aterogénesis en

individuos expuestos al humo del tabaco. La variabilidad entre individuos en el proceso aterosclerótico en fumadores puede ser mediada parcialmente por las diferentes variantes genéticas. Tanto el polimorfismo de CYP1A1 MSP como ciertos polimorfismos en la eNOS incrementan la susceptibilidad al humo del tabaco y propician el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas como enfermedad coronaria (EC)^{35,36}.

b) Efectos protombóticos

- Disfunción plaquetaria. Las plaquetas aisladas de los fumadores exhiben una excitabilidad aumentada así como agregación espontánea³⁷. Tras la exposición al suero de fumadores, las plaquetas aisladas de no fumadores muestran hiperagregabilidad³⁸. El humo de los cigarrillos disminuye la disponibilidad del NO derivado de las plaquetas y disminuye la sensibilidad del NO exógeno, lo que conduce a un aumento de la activación y adhesión plaquetaria³⁹.
- Alteración de los factores protrombóticos y antitrombóticos. Los fumadores activos tienen niveles de fibrinógeno más altos que se correlacionan con el número de cigarrillos fumados⁴⁰. Los exfumadores tienen niveles de fibrinógeno superiores a los de los nunca fumadores. Se han documentado alteraciones en el factor tisular y en la cascada del inhibidor 1 del factor tisular con el consiguiente aumento del potencial trombogénico⁴¹. Además, el humo del tabaco se ha asociado con poliglobulia, aumento del hematocrito, aumento de la viscosidad sanguínea y de los procesos inflamatorios que potencian el proceso protrombótico⁴².
- Alteración de la fibrinólisis: las células endoteliales de vena de cordón umbilical expuestas a suero de fumadores crónicos presentan un descenso significativo de la cantidad basal y estimulada del t-PA, así como una alteración significativa en cociente t-PA/PAI-1⁴². Estos cambios

también se han detectado en muestras aisladas de arterias braquial y coronaria de fumadores después de la estimulación farmacológica⁴³.

- Además el humo del tabaco se asocia con disfunción de los mecanismos trombo-hemostáticos que promueven la iniciación y propagación del trombo y limitan su disolución efectiva.

El consumo de tabaco produce resistencia a la insulina e inflamación crónica, lo que puede acelerar las complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo la nefropatía, en pacientes diabéticos o con arteriopatía.

1.2.3 Efectos en el sistema respiratorio

El estrés oxidativo derivado de la exposición al humo del tabaco tiene un papel fundamental en el proceso patogénico que conduce a la EPOC. La alteración del equilibrio proteasa-antiproteasa tiene un papel fundamental en la patogénesis del enfisema. Varios estudios toxicológicos han revelado multitud de sustancias químicas inmunomoduladoras y gases que dañan el epitelio pulmonar¹⁸.

Las mutaciones genéticas heredadas en genes como SERPINA3 están involucradas en la patogénesis de la EPOC causada por el tabaco²². El cese del hábito tabáquico sigue siendo la única estrategia probada para reducir el proceso patogenético que induce la aparición de la EPOC.

El daño pulmonar producido por el humo del tabaco conduce a una inflamación y a un compromiso del estado inmune, que permite a patógenos oportunistas causar infecciones, además de producir inflamación a través de la generación de moduladores inflamatorios⁴⁴. El humo del tabaco además incrementa la virulencia de los patógenos que colonizan la vía aérea, aumentando, de esta manera, el número y la frecuencia de las infecciones pulmonares^{45,46}. Los ciclos de daño inducido por el humo del tabaco seguidos de la remodelación y reparación afectan a todos los compartimentos del sistema respiratorio, desde la vía aérea hasta las paredes alveolares. Este ciclo repetitivo de daño, inflamación, remodelación y reparación conduce a la destrucción (enfisema) y

al depósito de colágeno y elastina (fibrosis). Este proceso desemboca en todas las enfermedades inducidas por el tabaco descritas hasta la fecha⁴⁷.

La reactividad laríngea y bronquial se incrementa. Se sabe que el humo del tabaco rompe la barrera epitelial del pulmón causando un incremento de la permeabilidad epitelial pulmonar. Esta pérdida de la integridad del epitelio permite a los irritantes penetrar en el epitelio más fácilmente y estimula los receptores subepiteliales produciendo un aumento de la reactividad.

El humo produce un estrechamiento de la vía aérea pequeña, causando un aumento del espacio muerto. Disminuye también el surfactante pulmonar, lo que conduce a una enfermedad de la vía aérea pequeña. El incremento de las enzimas proteolíticas o elastolíticas causa una pérdida de la *compliance* pulmonar y enfisema.

La disfunción pulmonar relacionada con el tabaco es la mayor causa de complicaciones después de los procedimientos quirúrgicos. El consumo crónico de cigarrillos daña el epitelio ciliar y el árbol tráqueobronquial. Por otro lado, los irritantes del humo del tabaco aumentan la secreción de moco que es hiperviscoso debido a la alteración de su elasticidad. Los cilios se vuelven inactivos y son destruidos por las ciliotoxinas. Como resultado se produce un empeoramiento del aclaramiento traqueobronquial que conduce a la obstrucción de los bronquiolos y aumenta las posibilidades de infección, lo que favorece el desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias y dirige progresivamente hacia el desarrollo de EPOC.

Además, la vida media de la HbCO depende principalmente de la ventilación pulmonar. En reposo, la vida media es de 4-6 horas. En ejercicio extenuante debido a la ventilación rápida disminuye a 1 hora. Durante el sueño cuando la respiración es lenta, la vida media se prolonga hasta las 10-12 horas. Si uno respira oxígeno al 100%, la vida media se reduce a 40-80 minutos y con terapia de oxígeno hiperbárico se reduce a 23 minutos. Por lo tanto, a la hora de aconsejar al paciente antes de la anestesia, estas diferencias deberían tenerse en consideración. Así, durante el día, la abstención de tabaco de 12 horas es suficiente para deshacer el CO. Sin embargo si una intervención

está programada para la mañana, el paciente no debería fumar durante al menos las 14-18 horas previas a la intervención⁴⁶.

1.2.3.1 CAMBIOS CELULARES Y MOLECULARES INDUCIDOS POR EL TABACO

Dentro del parénquima pulmonar, la inhalación del humo del tabaco afecta a múltiples tipos de células (fibroblastos, células epiteliales grandes y pequeñas de la vías aérea y alveolar, leucocitos y células endoteliales) que son capaces de responder a él.

Dentro de la vía aérea, la exposición al humo del tabaco conduce a una mayor celularidad en el lavado bronquioalveolar (LBA), a través del aumento de la población de neutrófilos y macrófagos. La exposición al humo del tabaco incrementa la expresión de leptina, una citoquina tipo 1 expresada por las células epiteliales bronquiales humanas, neumocitos y macrófagos pulmonares. El incremento de la leptina conduce al aumento de la celularidad a través del reclutamiento de células dendríticas y linfocitos T CD4 y CD8 en la vía aérea⁴⁸.

Igualmente, se ha detectado un incremento significativo de las citoquinas inflamatorias IL-1beta, IL-6, IL-8, proteína 1 quimiotáctica monocítica, proteína macrófago inflamatoria 1alfa, célula T regulada en activación, normal expresada y secretada (RANTES), TNF- α , IL-12 (p40) e IL-17 en el LBA de los fumadores. Las citoquinas inflamatorias activan las células endoteliales pulmonares para incrementar la adhesión molecular y la expresión de nuevas citoquinas, produciendo una amplificación de la respuesta inflamatoria⁴⁹.

La metaloproteasas MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP12 y la MMP-14 también se encuentran significativamente aumentadas en el LBA de los fumadores y su producción por parte de los macrófagos se considera el primer mecanismo de inicio de la destrucción tisular. Estudiada con microarrays, la expresión de MMP2 en macrófagos alveolares es 8.8 veces mayor en fumadores⁵⁰.

El humo del tabaco tiene efectos oxidativos e inflamatorios en las células pulmonares, incluyendo el aumento de la producción de radicales libres. Se han

encontrado datos que sugieren un estrés oxidativo elevado en el aliento exhalado de pacientes con EPOC, incluyendo mayores niveles de peróxido de hidrógeno, monóxido de carbono y óxido nítrico. Por otro lado, los productos del estrés oxidativo (lípidos peróxido 4-hidroxi-2-nonenal y 8-isoprostano) están involucrados en la regulación de la transformación del factor de crecimiento beta y lanzamiento de mediadores inflamatorios (IL-8), asociando el estrés oxidativo directamente a cambios preinflamatorios⁴⁷.

Los receptores de tipo Toll (TLRs) forman parte del sistema inmunitario innato y se encuentran tanto en células inmunes como en células epiteliales en los pulmones. En los modelos de bacterias, hongos y virus, la activación de los TLRs es, a menudo, el primer paso en el establecimiento de una respuesta inflamatoria a la infección. Los TLR4 se encuentran elevados en los fumadores activos con EPOC⁵¹. La vía de la TLR4 activa los neutrófilos a través de la vía del NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y promueve la secreción de IL-8 por parte de las células epiteliales, las cuales reclutan más neutrófilos de las vías aéreas. A esto le asociamos que en la exposición aguda al humo del tabaco, las células pequeñas humanas epiteliales de la vía aérea regulan al alza la IL-8 y la MMP-1 a través de la señalización extracelular de la quinasa reguladora de señales y el aumento de la activación de p38, incrementando la respuesta inflamatoria general.

Las células epiteliales expuestas al humo del tabaco presentan un incremento de la muerte celular, la cual puede promover la inflamación. Kim *et al.*⁵² demostraron que la autofagocitosis es uno de los primeros mecanismos de muerte celular prevalentes en los pulmones de los fumadores y la autofagocitosis a menudo progresa a apoptosis en estos sujetos. Junto con la muerte celular y la promoción de la inflamación, las células epiteliales también sufren disfunción de su función ciliar y alteración de la expresión de péptidos antimicrobianos (AMPs), incluyendo la defensina humana beta 2 (HBD2) y el péptido antimicrobiano LL-37 en respuesta al humo del tabaco. La expresión de HBD2 está disminuida en las vías aéreas centrales, mientras que la expresión de péptido antimicrobiano LL-37 está regulada al alza en la vía aérea periférica pequeña. Los mecanismos potenciales a través de los que el humo del tabaco disminuye la expresión

de HBD2 y AMP en la vía aérea central incluyen la reducción de la activación de la vía de NF-KB y la reducción de la interacción entre NF-KB y promotores de AMPs. El incremento de los niveles de péptido antimicrobiano LL-37 en la vía aérea pequeña en respuesta a la exposición al humo del tabaco también promueve la producción de colágeno por los fibroblastos; niveles elevados se correlacionan con el grado de remodelación visto en estas vías aéreas en la EPOC. Los AMPs tienen funciones inmunomoduladoras, quemocinéticas y antimicrobianas; los bajos niveles de estas pequeñas moléculas abren la puerta a más infecciones, a una respuesta tardía de neutrófilos y a una respuesta inflamatoria inapropiada.

1.3 Efectos del tabaco en la salud

La gran epidemia del siglo, el tabaquismo, ha causado una tragedia enorme y evitable en los sistemas de salud públicos. El 11 de enero de 1964, el Dr. Luther L. Terry, director general de Servicios de Salud de los Estados Unidos, publicó el primer informe sobre las consecuencias de fumar para la salud: *"Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General"*¹³. Desde la publicación de este informe más de 20 millones de muertes prematuras se han atribuido al humo del tabaco en EEUU. El informe publicado en 1964 sostenía que el tabaquismo era responsable del 70% del incremento de mortalidad de los fumadores sobre los no fumadores. El informe estimaba que de media los fumadores tenían entre nueve y diez veces más de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los no fumadores y los muy fumadores al menos 20 veces más. Este riesgo aumentaba con la duración del hábito y disminuía con el cese. Además el informe sugería que el tabaquismo era la causa más importante de bronquitis crónica y apuntaba a una correlación entre tabaco y enfisema y entre tabaco y enfermedad coronaria. Además destacaba el hecho de que el tabaquismo activo durante la gestación reducía el peso medio del recién nacido.

En los últimos 50 años, 31 informes de la Dirección General de Servicios de Salud han buscado la mejor evidencia disponible para ampliar nuestra comprensión acerca de las consecuencias que tienen para la salud el tabaquismo y la exposición involuntaria al

humo del tabaco. Las conclusiones de estos informes han evolucionado, desde unas pocas asociaciones causales en 1964, a un sólido cuerpo de evidencia que documenta las consecuencias para la salud tanto del tabaquismo activo como de la exposición pasiva al humo en una gama de enfermedades y de aparatos y sistemas. El informe publicado en 2004⁵³ concluyó que el tabaquismo afecta a casi todos los órganos del cuerpo y el publicado en 2006⁵⁴ concluyó que la evidencia científica indica que no hay niveles de exposición pasiva al humo libres de riesgo. La nueva evidencia del informe más reciente publicado en 2014⁵⁵ respalda aún más ese hallazgo.

Medio siglo después de la publicación del primer informe, continuamos sumando afecciones a la larga lista de enfermedades causadas por el consumo del tabaco y la exposición al humo del tabaco.

El informe publicado en 2004⁵³ incluyó en la lista de enfermedades causadas por el tabaquismo: aneurismas aórticos abdominales, leucemia mieloide aguda, cataratas, cáncer de cuello uterino, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, neumonía, periodontitis y cáncer de estómago. Estas enfermedades se sumaban a las que ya se sabía que eran causadas por fumar, entre ellas cáncer de vejiga, esófago, laringe, pulmón, boca y cuello, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades coronarias y cardiovasculares, así como efectos nocivos en el aparato reproductor y síndrome de muerte súbita del lactante.

El informe publicado en 2014⁵⁵ revela que el tabaquismo activo está asociado a degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), diabetes, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, resultados de salud adversos en pacientes con cáncer y supervivientes de cáncer, tuberculosis, disfunción eréctil, hendiduras orofaciales en bebés, embarazo ectópico, artritis reumatoide, inflamación y deterioro de la función inmunitaria. Además, la exposición pasiva al humo ahora se ha relacionado causalmente a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV).

A pesar de que el consumo de tabaco ha disminuido significativamente desde 1964, continúan existiendo grandes diferencias en el uso del tabaco entre grupos definidas por la raza, la etnia, el nivel educativo, el estatus socioeconómico y entre

diferentes regiones de cada país. Desde el primer informe de “*Surgeon General*” de 1964¹³ se han llevado a cabo programas de control exhaustivos y políticas que han demostrado su utilidad en el control del consumo de tabaco. Se podrían conseguir beneficios adicionales con una aplicación completa y más intensa de estas medidas. A pesar de todo, el consumo de tabaco es hoy en día la principal causa prevenible de enfermedades y muerte en el mundo. Está directamente relacionado con el 24% de las muertes en varones y el 7% de mujeres en el mundo. Y lo peor está por llegar, cuando los jóvenes que fuman actualmente alcancen la mediana edad, hasta que llegue ese día, 10 millones de personas ya habrán fallecido a causa del tabaco. Aproximadamente 500 millones de fumadores actuales pueden morir a causa del tabaco⁵⁶.

Fumar hace que se modifiquen las causas más probables de muerte por edades y sexo⁵⁷. El tabaco será el responsable del fallecimiento de la mitad de las personas que lo consuman. Para los hombres de 50 años que nunca han fumado, la muerte por enfermedades del corazón representa la principal causa de muerte. Para los que fuman, la probabilidad de morir de cáncer de pulmón es del mismo orden de magnitud que la posibilidad de morir por enfermedades del corazón, y después de los 50 años, es aproximadamente 10 veces mayor que la probabilidad de morir de cáncer de próstata o de colon. Para las mujeres que nunca han fumado, los riesgos de muerte por cáncer de mama o por enfermedad cardíaca son similares hasta los 60 años, desde esta edad en adelante, las enfermedades del corazón representan la principal causa de muerte. Para las que sí fuman, la probabilidad de morir por enfermedades cardíacas o cáncer de pulmón es superior a la probabilidad de morir por cáncer de mama.

La pérdida de años de vida debida al hábito tabáquico oscila entre los 5.1-8 años según las series⁵⁶⁻⁵⁸. Dicho de otra forma, las consecuencias del tabaquismo sobre la probabilidad de morir son similares al efecto de la adición de 5 a 10 años a la verdadera edad cronológica⁵⁷.

La estimación del coste de la mortalidad prematura por tabaco es un elemento clave en el análisis coste-beneficio en dichas políticas, nace de ahí el concepto de la estimación del Valor Estadístico de la Vida (VEV). Según Corbacho *et al*⁵⁹, cada paquete

de tabaco consumido por un fumador supondrá un coste en sanidad de 78 euros si es varón y de 54 euros si se trata de una mujer⁵⁷.

La primera estimación de la prevalencia del hábito tabáquico en España se hizo en 1978, el 54% de los varones y el 16,5% de las mujeres llevaban más de 8 años fumando de manera regular⁶⁰. Las mujeres empezaron a fumar en los años 70, fruto de factores socioculturales y la cifra fue creciendo en relación a los movimientos por la igualdad femenina, la incorporación al mundo laboral y la seducción de la industria del tabaco. En los estudios que se realizaron en los años siguientes hasta 2003 se apreciaba que la diferencia de prevalencia entre hombres y mujeres era cada vez menor (37.6% en los varones y 24.7% en las mujeres)⁶¹. Y no se conseguirá un control de la epidemia de cáncer de pulmón femenino hasta que no se frene el número de mujeres jóvenes fumadoras⁶², que está colocando a nuestro país en la cabeza de prevalencia de mujeres fumadoras a nivel mundial⁶³.

Complejos procesos inflamatorios y alteraciones en el sistema inmune⁶⁴ son los responsables de las enfermedades más frecuentemente inducidas por el tabaco: el cáncer de pulmón, la EPOC y las enfermedades cardiovasculares⁶⁵. Todas estas entidades pueden coexistir y deben ser investigadas y valoradas en todos los enfermos susceptibles de intervenir de cáncer de pulmón.

Desde un punto de vista anestésico-quirúrgico, la asociación existente entre tabaco, EPOC y enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de cualquier procedimiento⁶⁵.

A través de algunos estudios se ha intentado determinar si el origen de las complicaciones residía en el hábito de fumar o en la presencia de alteraciones obstructivas en el pulmón. Poe *et al.*⁶⁶, en un estudio prospectivo realizado con pacientes de cirugía general, encontraron que el riesgo de tener complicaciones postoperatorias aumentaba, sobre todo, con la presencia de unas pruebas de función respiratoria (PFR) alteradas. La incidencia de complicaciones era del 1.6% en los no fumadores con PFR normales y del 4.7% en los fumadores con PFR normales. Cuando

además, estaba presente alguna alteración de las vías aéreas, el porcentaje de complicaciones era del 16.5% y si el paciente era fumador, se comprobó que este porcentaje aumentaba hasta el 22%.

1.3.1 Órganos y sistemas afectados por el tabaco

El tabaco puede matar de 24 maneras distintas⁵⁶, afectando negativamente a diferentes órganos y sistemas:

- A. En el plano oncológico, fumar es causa directa de cánceres de cavidad oral, esófago, estómago, páncreas, laringe, vejiga, hígado, riñón, leucemia, y por supuesto, cáncer de pulmón. El tabaco causa cáncer de pulmón en un 10-15%⁶⁷ de los fumadores activos. Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre fumar cigarrillos y desarrollar cáncer en otras localizaciones distintas al pulmón. Su incidencia es menor que el pulmonar, pero una vez que desarrollan la primera neoplasia tienen aumentado el riesgo de tener un segundo primario también relacionado con el tabaco⁶⁸.

La *American Thoracic Society* publicó en 1996 un artículo en el que estimaba el riesgo de padecer cáncer de pulmón según la intensidad del hábito tabáquico⁶⁸. Un fumador de más de 40 cigarrillos diarios tendría el doble riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que un fumador de 20 o menos cigarrillos. Oga *et al.*⁶⁹ observaron que existe relación entre el índice de tabaquismo (paquetes-año) y la mortalidad. El cáncer es la segunda causa principal de muerte y fue una de las primeras enfermedades que se relacionó con el tabaquismo.

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer, y fumar cigarrillos es la principal causa de la mayoría de los casos. En comparación con no fumadores, las probabilidades de que los hombres que fuman sufran cáncer de pulmón son aproximadamente 23 veces mayores y en el caso de

las mujeres, las probabilidades son 13 veces más altas. El tabaquismo causa alrededor del 90% de las muertes por cáncer de pulmón en hombres y casi el 80% en mujeres. El riesgo de adenocarcinoma de pulmón por el consumo de cigarrillos ha aumentado desde la década de 1960 y este incremento del riesgo se debe a cambios en el diseño y la composición de los cigarrillos desde la década de 1950. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar qué cambios específicos en el diseño de cigarrillos son responsables del aumento del riesgo de adenocarcinoma; aunque se cree que los filtros ventilados y los niveles mayores de nitrosaminas específicas del tabaco han cumplido un papel importante. Los datos más recientes muestran que la disminución del carcinoma epidermoide sigue la tendencia de la disminución de la prevalencia del tabaquismo en los últimos años⁵⁵.

En 2004, el Director General de Servicios de Salud Pública de EEUU⁵³ identificaba por primera vez otros tipos de cáncer causados por el tabaquismo, incluidos el cáncer del estómago, cuello uterino, riñón y páncreas, además de la leucemia mieloide aguda. Los exfumadores tienen una tasa inferior de cáncer de estómago que las personas que siguen fumando. En el caso de las mujeres, el riesgo de sufrir cáncer cervical aumenta de acuerdo con el tiempo de exposición al hábito tabáquico. Por otro lado, se sabe que el benceno es una causa de la leucemia mieloide aguda, y que el humo del cigarrillo es una de las fuentes principales de exposición al benceno. Entre los fumadores estadounidenses, el 90% de la exposición al benceno proviene de cigarrillos.

En el informe publicado en 2014⁵⁵ se añaden a la lista otros tipos de cáncer causados por el tabaquismo: cáncer de hígado, colorrectal, de mama y próstata. Actualmente, disponemos de evidencia suficiente para inferir una relación causal entre el tabaquismo y el hepatocarcinoma, así como los pólipos adenomatosos colorrectales y el cáncer colorrectal. En cuanto al cáncer de mama, ya se han identificado los mecanismos por los cuales el consumo de cigarrillos puede provocar cáncer de mama y disponemos de

cierto grado de evidencia que sugiere, aunque no es suficiente para inferir, que hay una relación causal entre el humo del tabaco y el cáncer de mama. Respecto al cáncer de próstata, la evidencia que sugiere que no hay una relación causal entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de próstata. Sin embargo, existe un mayor riesgo de muerte por cáncer de próstata entre los fumadores, comparado con los no fumadores. Además, en hombres con cáncer de próstata, existe un mayor riesgo de enfermedad en estado avanzado y cáncer menos diferenciado entre los fumadores que entre los no fumadores e, independientemente del estado y grado histológico, un mayor riesgo de progresión de la enfermedad.

Por otro lado, se ha demostrado que en pacientes con cáncer y supervivientes de cáncer, se ha descrito una relación causal entre el consumo de cigarrillos y resultados adversos en la salud, aumento de la mortalidad por todas las causas, de mortalidad específica por cáncer y aumento del riesgo de un segundo cáncer primario. Además, en pacientes con cáncer y supervivientes de cáncer, hay evidencia que sugiere, aunque no es suficiente para inferir, que hay una relación causal entre el consumo de cigarrillos y (1) el riesgo de recurrencia del cáncer, (2) peor respuesta al tratamiento y (3) aumento de la toxicidad relacionada con el tratamiento⁵⁵.

- B. A nivel cardiovascular⁷⁰: la nicotina produce un aumento de la agregación plaquetaria que conduce a un estado de hipercoagulabilidad, una disminución del aporte de oxígeno (O₂), vasoconstricción coronaria y periférica, hipertensión, y un aumento del trabajo miocárdico. Los componentes del humo del tabaco inducen también alteraciones en los niveles de endotelina-1, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas, PCR, NO, fibrinógeno y ácido úrico⁷¹. La proliferación endotelial, el aumento de la trombogenicidad de la sangre, la potenciación de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo desembocan en un aumento del desarrollo de aterosclerosis a distintos niveles⁷².

Un fumador tiene entre 2 y 4 veces más EC que la población no fumadora, lo que aumenta el riesgo de sufrir uno o más IAM y de fallecer por muerte súbita⁷³.

El estudio INTERHEART⁷⁴ aportó una evidencia indicativa del riesgo de IAM no mortal asociado al tabaquismo, demostrando que éste aumentaba con los incrementos en el consumo diario. El tabaquismo está relacionado también con un aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca (riesgo relativo del 2.3 respecto a los no fumadores)⁷⁵ y, contribuye entre el 12 y el 14%⁷⁶ al total de las muertes por ictus. La intensidad en el consumo va a relacionarse también con las tasas de desarrollo de aneurismas de aorta abdominal⁷⁷.

Según un metaanálisis publicado por la Cochrane en 2004, el abandono del hábito tabáquico en estos pacientes condiciona una disminución del 36% en el riesgo relativo en la mortalidad (más de lo que se lograría con la corrección de los niveles alterados de colesterol) en comparación a los que continúan fumando. Asimismo, se reduce la posibilidad de padecer un IAM no letal en un 32%⁷⁸.

La enfermedad vascular periférica (EVP) se manifiesta a menudo tardíamente, con frecuencia cuando aparecen síntomas como la claudicación intermitente. Las probabilidades de una EVP asintomática aumentan al triple en los fumadores activos respecto a los no fumadores⁷⁹. El tabaquismo acelera la progresión de la EVP, de tal manera que los fumadores con EVP tienen una tasa de amputaciones que duplica la de los no fumadores⁸⁰.

- C. En el sistema inmune el humo del cigarrillo ocasiona un incremento de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF⁸¹, y una disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10. Aumenta la IgE, favoreciendo así el desarrollo de enfermedades atópicas y asma. La activación de los macrófagos y las células dendríticas, están vinculadas en el desarrollo de trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide y el lupus⁸².

- D. A nivel pulmonar, fumar altera tanto la estructura como la función de las vías respiratorias centrales y periféricas, alveolos, capilares y su inmunidad⁶⁸.

En el epitelio bronquial, cambios metaplásicos y displásicos se acompañan de una expresión elevada de moléculas de adhesión y de la secreción de citocinas con capacidad para estimular al sistema inmune. Se producen numerosos cambios en la población de macrófagos pulmonares, con un deterioro de la capacidad fagocítica y en la presentación de antígenos. La exposición crónica al humo incrementa la producción de metaloproteinasas por los macrófagos y de enzimas proteolíticas por los neutrófilos, que causan destrucción de la pared alveolar. Dejar de fumar es el método más efectivo para el tratamiento de estas alteraciones, aunque cuando ya existen cambios inmunológicos del pulmón nunca serán del todo reversibles⁶⁴. Es decir, parece que el desequilibrio entre la actividad proteolítica y antiproteolítica normal del pulmón podría ser una de las causas del desarrollo de EPOC en los pacientes fumadores.

1.3.2 Efectos del tabaco en el sistema respiratorio

El tabaco se ha relacionado con múltiples patologías respiratorias entre las que se encuentran el EPOC, el asma, las infecciones respiratorias o las enfermedades pulmonares intersticiales, entre otras

1.3.2.1 EPOC

Todas las alteraciones que hemos ido reseñando desembocarán en el hecho de que, según las series, entre un 20⁸³-50%⁸⁴ de los fumadores desarrollen EPOC. Aunque el tabaco produce cambios inflamatorios en las vías respiratorias de todos los fumadores⁸⁵, aquellos que desarrollan EPOC parecen ser más susceptibles genéticamente a los efectos del humo del tabaco^{86,87}. No está claro por qué ciertos

fumadores desarrollan una alteración pulmonar significativa mientras que otros no lo hacen.

Pero incluso en pacientes con un grado bajo de enfisema y escasa obstrucción al flujo aéreo, el riesgo de cáncer de pulmón puede ser muy elevado⁸⁸. Cohen *et al.*⁸⁹ en un estudio epidemiológico, encontraron que el cáncer de pulmón y la EPOC son más frecuentes entre familiares de primer grado de personas que padecen estas enfermedades, sean los familiares fumadores o no, lo que les llevó a sugerir que el cáncer de pulmón y la EPOC comparten un mismo factor patogénico.

Por todo ello, la EPOC es un importante factor de riesgo independiente⁹⁰ para el desarrollo de cáncer de pulmón. Las infecciones pulmonares que causan episodios de exacerbación en estos pacientes causan inflamación⁹¹. Estos procesos inflamatorios contribuyen a la carcinogénesis pulmonar⁹² al producir radicales de oxígeno y aumentar la cantidad de nitrógeno, incrementar la producción celular, regular al alza los fenómenos de apoptosis y estimular la angiogénesis^{92,93}. Las infecciones también promueven la remodelación de las vías respiratorias, pudiendo así contribuir a la aparición de la displasia⁹⁴.

Young *et al.*⁹⁰ publicaron en 2009 un estudio donde concluyeron que la prevalencia de EPOC es también mayor en el paciente con cáncer de pulmón. En un estudio prospectivo que realizaron Lange *et al.*⁹⁵ en el que seleccionaron aleatoriamente a 14.000 personas en Suecia que siguieron durante 10 años, vieron que la prevalencia del cáncer de pulmón aumentaba al crecer la alteración ventilatoria y la presencia de hipersecreción mucosa. Y que el tipo de población que fallecía por cáncer de pulmón se caracterizaba por ser varones, fumadores importantes y durante bastante tiempo, con hipersecreción mucosa y con alteración obstructiva crónica al flujo aéreo. Posteriormente Nomura *et al.*⁹⁶, corroboraron la relación inversa y significativa entre el valor del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF_1) y el desarrollo del cáncer de pulmón, ajustando el riesgo relativo por edad y hábito tabáquico. Para el grupo de VEF_1 más bajo ($VEF_1 \leq 84,5\%$) el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón fue 2.1 veces superior al riesgo del grupo con mejor VEF_1 ($VEF_1 \geq 103\%$).

De todo lo anterior se deduce la importancia del seguimiento de los pacientes fumadores con la función ventilatoria alterada, pues nos puede ayudar a identificar precozmente a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de pulmón y, si aparece, poderlos tratar adecuadamente para mejorar su evolución postoperatoria.

La EPOC ha sido siempre una enfermedad más frecuente entre los varones, hasta 3.5 veces más que en la mujer⁹⁷. No obstante, en los últimos años hemos asistido a un aumento progresivo de su prevalencia entre las mujeres, especialmente en los países occidentales. Por desgracia, España se encuentra entre los primeros puestos del mundo en lo que se refiere al consumo de tabaco entre las mujeres⁶³.

Algunos datos de la literatura médica indican que la mujer puede tener mayor susceptibilidad a los oncogenes, presentar mayor gravedad e incluso mayor mortalidad asociada a la EPOC que los hombres⁹⁸. Entre las razones se encuentran una mayor susceptibilidad genética a las aberraciones metabólicas fruto del tabaquismo, como las mutaciones específicas en los genes p53, CYP1A1, GSTM1 y K-Ras, unido a una menor capacidad para reparar los daños en el ADN^{99,100}. Además, las fumadoras presentan diferencias en la respuesta bronquial a los estímulos, en el calibre de los mismos, en el metabolismo de la nicotina por el citocromo p450, y en la capacidad de reparación del ADN¹⁰¹. Con todo ello, las mujeres presentarán mayor prevalencia de síntomas, mayor hiperreactividad bronquial, peor respuesta a los tratamientos, más exacerbaciones, peor respuesta a la oxigenoterapia, más malnutrición y síntomas depresivos concomitantes¹⁰². A pesar de estas diferencias, las guías actuales de diagnóstico y tratamiento son las mismas para ambos sexos. Sería importante que los profesionales reconocieran estas diferencias por sexo y optimizar mejor así el seguimiento y el diagnóstico de la enfermedad.

Se ha demostrado que, a partir de los 40 años, la incidencia de EPOC en fumadores es entre 1-2 de cada 100/año, mientras que entre los no fumadores es de 1-2 por cada 1.000/año. Del mismo modo, Guerra *et al.*¹⁰³ demostraron que padecer síntomas de EPOC antes de los 50 años, predecía el desarrollo de limitación al flujo aéreo

más severa y aumento de la mortalidad. En este rango de edad, se determinó que el desarrollo de la EPOC ese asociaba con un aumento de IL-8 y PCR en suero.

Son necesarios estudios de calidad para conocer el verdadero impacto de la EPOC en nuestra sociedad¹⁰⁴, ya que en la mayoría de ellos, la prevalencia estimada depende de la definición que se use para el diagnóstico. En el caso de la EPOC se han utilizado diversos enfoques. Así, el diagnóstico basado en criterios médicos conlleva una menor prevalencia¹⁰⁵, el fundamentado en síntomas respiratorios, una prevalencia más elevada, y el diagnóstico basado en una espirometría, arroja una prevalencia intermedia¹⁰⁶. Esta disparidad de criterios pueden causar una infraestimación de la prevalencia, el índice de hospitalización y las muertes⁸³.

Con la publicación las pautas de la “*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*” (GOLD)¹⁰⁷, se aceptó el requisito de la espirometría postbroncodilatadora para establecer el diagnóstico de EPOC, que ya se ha convertido en el método de referencia. Las guías de EPOC de la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan un cociente entre el VEF₁ y la capacidad vital forzada (CVF) tras broncodilatador <70% para confirmar el diagnóstico de EPOC. Posteriormente, el VEF₁, expresado como porcentaje del predicho, según la edad, el sexo y la talla, representa la gravedad de la enfermedad. De esta manera, una EPOC leve se define como un cociente VEF₁/CVF postbroncodilatador <70% y un VEF₁>80% del predicho. La EPOC moderada corresponde a valores de VEF₁ del 50-80%, la grave a valores del 30-50%, y la muy grave corresponde a menos del 30%¹⁰⁸. Se sabe que el envejecimiento normal del sistema respiratorio provoca una reducción de este parámetro. Así que a partir de los 70 años, los puntos de corte utilizados para diagnosticar la EPOC deberían corregirse por la edad, para evitar sobrediagnósticos¹⁰⁹.

La EPOC se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo acompañada de síntomas tales como tos crónica, disnea de esfuerzo, expectoración y sibilancias¹¹⁰. Estos síntomas pueden ocurrir en conjunto con una hiperreactividad bronquial, que puede ser parcialmente reversible. Aún así EPOC es un término muy amplio y se refiere

a una condición que se desarrolla de manera progresiva como resultado de dos procesos patológicos, la bronquitis crónica y el enfisema¹¹¹.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) puso en marcha el primer estudio español para el estudio de la EPOC de base poblacional, el estudio IBERPOC¹¹². Su objetivo, conocer los aspectos fundamentales de la epidemiología de la EPOC a fin de mejorar el diagnóstico y poder realizar un tratamiento más efectivo de la enfermedad. Lo más destacable de la información arrojada por este estudio es la deficiente valoración que existía previamente de los pacientes, con hasta un 75% de ellos sin diagnosticar (78.2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC), y sólo un 19% de los conocidos sometidos a tratamiento¹¹³. Es importante reseñar que este hecho sucedía también en los casos más afectados ($VEF_1 < 50\%$), donde solamente recibían tratamiento la mitad de los pacientes. Este hecho concurre por una falta de interés del paciente por acudir al médico y por una falta de utilización de espirometrías en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad⁹⁷. La tasa de infradiagnóstico disminuía si el paciente vivía en un área urbana, era varón, tenía más de 60 años, un elevado nivel educacional, fumaba más de 15 paquetes-año o presentaba síntomas de bronquitis crónica¹¹⁴.

Es necesario un mayor nivel de concienciación para la detección de estos casos “ocultos”. El uso de cuestionarios o la realización periódica de espirometrías a los fumadores en atención primaria permitirían un diagnóstico temprano, un seguimiento fidedigno de los ya enfermos, y un adecuado tratamiento¹¹⁵. En un estudio realizado por Canals-Borrajo *et al.*¹¹⁶ se seleccionó un grupo de fumadores entre 40-65 años que acudían a la consulta rutinaria de atención primaria y se les realizó una espirometría. El 22.5% de los que presentaron alteraciones en el resultado de la prueba fueron diagnosticados de EPOC (48.7% estadio I y 41% estadio II, según los criterios GOLD). En estos pacientes los síntomas no se correlacionaban necesariamente con el grado de obstrucción.

Basándose en los criterios diagnósticos promulgados por la GOLD, se publica en 2007 el estudio EPISCAN¹¹⁷, que estimó que la prevalencia de EPOC en España era del

10.2% en la población entre 40 y 80 años. En hombres, la prevalencia fue mayor (15.1%) que en mujeres (5.6%). Dichas cifras aumentaban de manera directamente proporcional a la edad (sobre todo a partir de los 70 años), la cantidad de tabaco consumida (más del 70% de los casos se debían a tabaquismo previo), y el bajo nivel educacional. Solamente un 26.9% de los casos identificados de EPOC tenían diagnóstico previo, aunque ya en estadios muy precoces de la enfermedad se objetivaba un empeoramiento en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria. En 2012 se publicó la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)¹¹⁸, se trata de una guía clínica promovida por la SEPAR que, ante la heterogeneidad clínica de la EPOC, sugiere un abordaje terapéutico dirigido por los llamados fenotipos de la enfermedad.

Según Rennard *et al.*¹¹⁹, una situación similar se vive en Norte América y resto de Europa, donde una alta proporción de pacientes con EPOC presentan limitaciones en sus actividades de la vida cotidiana, faltan frecuentemente a su trabajo (45.3% aseguraba haber perdido días de trabajo en el año anterior), están infratratados y hacen un uso asiduo de los servicios sanitarios (13.8% había acudido a urgencias alguna vez en el último año). Existe también una importante disparidad entre la percepción de la gravedad que el paciente tiene de su enfermedad y la severidad real de ésta. Incluso casi el 40% de los que tienen una dificultad respiratoria tan grande que les impide salir de casa se describen a si mismos como pacientes leves o moderados.

El proyecto BOLD¹²⁰ intenta estimar la prevalencia de la EPOC en los 5 continentes, así como medir la carga social y económica de la enfermedad. Los resultados de 12 países publicados en 2008 determinaron una prevalencia media mundial de la EPOC del 10.1%, doble en varones que en mujeres.

El coste sanitario que generan estos pacientes se analizó en un estudio de Miravittles *et al.*¹²¹ de 2003. En él se estima que el coste del anual de cada paciente EPOC en nuestro país se estima en 1876 dólares, de los cuales: 44% se dedican a hospitalización, 41% a medicación y 15% a visitas clínicas y pruebas diagnósticas. Eso equivale al doble de los gastos que genera un paciente asmático, lo que supone un gran problema económico para la sociedad.

1.3.2.2 DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

El déficit de alfa 1 antitripsina (DAAT) es una variación genética de la EPOC, resultado de niveles muy bajos de alfa 1-antitripsina (α 1-AT) en pacientes con mutación genética. Los niveles de α 1-AT dependen del fenotipo, ya que las formas alteradas son excretadas de forma poco eficiente por el hígado y se polimerizan en el retículo endoplásmico: IPMM: 100% (normal), IPMS: 80%, IPSS: 60%, IPMZ: 60%, IPSZ: 40%, IPZZ: 10-15% (deficiencia de alfa 1-antitripsina severa). Los sujetos no fumadores con DAAT no desarrollan EPOC hasta su quinta o sexta década de vida, mientras que los fumadores la desarrollan en la tercera o cuarta década de vida. Es decir, el humo del tabaco juega un papel importante en el desarrollo de EPOC en pacientes susceptibles. Sin embargo, el impacto del déficit de α 1-AT en individuos heterocigotos en riesgo de desarrollar EPOC es poco claro. Según datos extraídos de varios estudios, el genotipo IPMZ se asocia con menor VEF₁/CVF comparado con el genotipo IPMM⁴⁸. En particular, los sujetos con IPMZ con menos consumo de tabaco (menos de 20 paquetes año) tenían un riesgo aumentado de EPOC, menor FEV₁, menor VEF₁/CVF y más enfisema comparado con sujetos con IPMM con historia tabáquica similar¹²². Otros estudios también han demostrado un aumento de la infiltración celular inflamatoria (macrófagos y neutrófilos), activación de las vías de la inflamación (NF-kB y activador de la proteína 1) y citoquinas proinflamatorias elevadas (FNT- α e IL-6) en respuesta a la exposición al humo del tabaco y han postulado que el humo del tabaco actúa como un segundo impacto en los sujetos con DAAT, conduciendo a un desarrollo más rápido y progresión de la EPOC¹²³.

1.3.2.3 ASMA

El tabaquismo activo se ha relacionado de manera causal con el asma en los adolescentes y las exacerbaciones asmáticas en los niños y los adolescentes. Y los últimos datos parecen indicar que también aumenta la incidencia de asma y exacerbaciones en adultos⁵⁵.

1.3.2.4 INFECCIONES RESPIRATORIAS

En lo que respecta a los procesos infecciosos, los fumadores tienen más probabilidades de sufrir infecciones de las vías respiratorias superior e inferior que las personas que no fuman. El humo del tabaco influye en el desarrollo de la respuesta adaptativa inmune a las infecciones bacterianas. Es decir, los fumadores de cigarrillos tienen infecciones pulmonares recurrentes por los mismos microorganismos, puesto que son incapaces de desarrollar una memoria de respuesta de células T a estos patógenos. La inhibición de la diferenciación de las células T de memoria ocurre en el marco de un aumento de células T CD8+ con elevados marcadores de activación en el pulmón de los fumadores con EPOC. Las infecciones recurrentes en pacientes con EPOC conducen repetidamente a una respuesta inflamatoria y establecen una inflamación persistente y exacerbada en los pulmones de los fumadores. El incremento de la producción de moco seguido de la elevación de las células inflamatorias también contribuye a la persistencia y recurrencia de las infecciones bacterianas¹²⁴. Gaschlet *et al.*¹²⁵ demostraron un incremento de la inflamación en los pulmones de ratones expuestos al humo del tabaco infectados por *H. Influenzae*. Además, Lugade *et al.*¹²⁶ encontraron que la exposición al humo del tabaco previa a la infección crónica por *H. Influenza* conduce a una mayor inflamación en los pulmones. Ambos estudios están de acuerdo en que la alteración que produce el humo del tabaco en la regulación de las respuestas inflamatorias de las células pulmonares tanto en infecciones crónicas como en agudas. El humo del tabaco también disminuye la habilidad de los macrófagos para limpiar las bacterias al impedir la fagocitosis.

Tuberculosis

El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar activa por *Mycobacterium tuberculosis* de manera dosis-dependiente, incrementa el riesgo de mortalidad por tuberculosis (RR: 4.5)¹²⁷ y el riesgo de enfermedad de tuberculosis recurrente; incluso después de tratar, los fumadores tienen dos veces más probabilidad de desarrollar tuberculosis recurrente¹²⁸. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal entre el tabaquismo activo o pasivo y el riesgo de infección

por tuberculosis o entra la exposición pasiva al humo del tabaco y el riesgo de enfermedad tuberculosa. La correlación entre el tabaquismo y el desarrollo de tuberculosis se debe al efecto secundario de la inhibición del TNF- α por parte de la nicotina y del NO por los macrófagos pulmonares, ambas actúan para contener el crecimiento intracelular del *M. Tuberculosis*. Otra hipótesis sostiene que el hierro que contiene el humo del tabaco puede alcanzar entre 4.6 y 7 veces más concentración en los macrófagos alveolares, circunstancia que promueve el crecimiento intracelular y la supervivencia del *M. Tuberculosis*¹²⁸.

1.3.2.5 ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

- Fibrosis pulmonar idiopática: Hasta la fecha, hay evidencia que sugiere, aunque no es suficiente para inferir, que hay una relación causal entre el consumo de cigarrillos y la fibrosis pulmonar idiopática⁵⁵.
- Bronquiolitis respiratoria: La bronquiolitis respiratoria es extremadamente común en fumadores y se caracteriza por la inflamación moderada de las paredes bronquiales y el intersticio con la acumulación de macrófagos en los bronquiolos y en el espacio peribronquial alveolar. Se considera una reacción inflamatoria universal a la inhalación del humo del tabaco y se ha sugerido que la bronquiolitis respiratoria por sí misma es un precursor de la EPOC. Sin embargo la Bronquiolitis Respiratoria – Enfermedad Pulmonar Intersticial (BR-EPI) es una rara entidad, que representa entre el 5-10% de todas las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI). Los pacientes tienen clásicamente entre 36 y 54 años con un tabaquismo acumulado de más de 30 paquetes año y hombres y mujeres se afectan por igual. La presentación típica incluye exacerbación de la disnea, sibilancias y tos de comienzo insidioso. El curso de la enfermedad es típicamente estable con síntomas moderados e índices de mortalidad muy bajos. El mecanismo molecular y celular de las BR-EPI es desconocido. Se trata de una alteración inflamatoria basada en estudios histológicos, caracterizada por una inflamación intersticial leve, irregular y difusa, acumulación peribronquial de macrófagos y leve fibrosis, además de las

características clínicas, fisiológicas y radiológicas de las EPI. El LBA de sujetos con BR-EPI es hiper celular con más macrófagos, neutrófilos y linfocitos que en los sujetos no fumadores. Los pacientes con BR-EPI tienen alterado los fenotipos de activación de macrófagos lo que contribuye a la progresión de la enfermedad o al aumento del número de macrófagos en la vía aérea lo que lleva a mayores niveles de citoquinas que se transforman en inflamación¹²⁹. En series descritas hasta la fecha, los pacientes con BR-EPI que han continuado fumando han presentado el mismo curso clínico que los pacientes que dejaron el hábito.

- Neumonía intersticial descamativa: Afecta a individuos entre los 40 y 60 años de edad, con un predominio en hombre 2:1 y puede afectar a fumadores hasta en un 42% de los casos. Es una enfermedad difusa pulmonar, con hallazgos uniformes de inflamación intersticial y fibrosis y los alvéolos rellenos con macrófagos cargados de pigmento.
- Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL): Es una enfermedad poco común, vista en adultos jóvenes fumadores activos o exfumadores entre los 20 y los 40 años de edad. El humo del tabaco conduce a la formación de nódulos de células de Langerhans por dos mecanismos: 1) la inhalación del humo del tabaco estimula la producción de TNF- α y GM-CSF y estas citoquinas reclutan células de Langerhans en los pulmones. 2) La glicoproteína del tabaco, un componente del humo, induce la proliferación linfocítica y disminuye la secreción de IL-2, lo que favorece la proliferación de células de Langerhans en el pulmón. Un porcentaje pequeño de fumadores desarrollan HCL y no hay evidencia de predisposición genética; sin embargo, es evidente que los factores medioambientales juegan un papel en la patogénesis. El cese del hábito tabáquico es la primera línea de tratamiento de la HCL y este cese conduce a una regresión de la enfermedad en el 74% de los sujetos¹³⁰.
- Neumonía aguda eosinofílica: Ocurre comúnmente en individuos jóvenes que son nuevos fumadores, en fumadores que han reiniciado de nuevo su hábito o fumadores que han aumentado la cantidad de tabaco consumida.

1.3.3 Otros efectos nocivos del tabaco en la salud

- Enfermedades odontológicas⁵⁵: Existe una relación causal entre el tabaquismo activo y las caries dentales, también en niños, y con el fracaso de los implantes dentales. El tabaquismo está relacionado también con la periodontitis. Estas asociaciones podrían deberse a que el tabaquismo afecta la capacidad del cuerpo de combatir infecciones y reparar tejidos.
- Enfermedades del tracto digestivo: Las úlceras pépticas, por lo general se observan en personas infectadas por la bacteria *Helicobacter pylori*. Entre las personas que tienen esta infección, los fumadores tienen más probabilidades de sufrir úlceras pépticas que las personas que no fuman. El humo del tabaco no incrementa ni el volumen ni la acidez de los jugos gástricos, sin embargo, hace incompetente el esfínter gastroesofágico, lo cual favorece el reflujo y el consiguiente riesgo de aspiración pulmonar. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior es reversible pocos minutos después de dejar de fumar. Mientras que el vaciamiento de los jugos gástricos no está influido por el tabaco, existe un cierto retraso en la progresión de la comida sólida¹³¹. Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, algunos estudios sugieren que hay una relación causal entre el consumo de cigarrillos y la enfermedad de Crohn. Sin embargo, hay datos que parecen indicar que el tabaquismo tiene cierto efecto protector en la colitis ulcerosa.
- Enfermedades renales: El humo del tabaco causa y empeora el daño renal en aquellos pacientes con problemas médicos que afectan al riñón como diabetes mellitus o hipertensión. Los problemas del tracto urinario son más comunes entre fumadores debido a la irritación producida por los componentes del tabaco, causando micción frecuente y disuria nocturna. El humo del tabaco incrementa la secreción de hormona antidiurética que produce hiponatremia dilucional¹³².
- Disfunción eréctil⁵⁵: Aunque sólo unos pocos estudios han analizado la relación entre el tabaquismo y la disfunción eréctil, las conclusiones indican que existe una relación causal entre el tabaquismo y el riesgo de sufrir este trastorno.

- Diabetes⁵³: Igualmente, se han encontrado evidencias suficientes para inferir que el consumo de cigarrillos es una causa de diabetes. El riesgo de tener diabetes es 30 – 40% más alto para los fumadores activos que para los no fumadores. Hay una relación dosis-respuesta directa entre la cantidad de cigarrillos fumados y el riesgo de diabetes.
- Sistema ocular⁵⁵: El tabaquismo también se asocia con enfermedades oftalmológicas como la DMAE. Se ha descrito una relación causal entre el consumo de cigarrillos y las formas neovascular y atrófica de DMAE. La cesación del tabaquismo reduce el riesgo de aparición de la enfermedad.
- Sistema reproductor⁵⁵: El tabaquismo afecta muchos aspectos y cada una de las fases de la reproducción. A pesar de contar con más información acerca de los efectos adversos sobre la salud que tiene el fumar durante el embarazo, muchas mujeres embarazadas son fumadoras (se calcula que entre el 12% y el 22% de mujeres). Se calcula también que solamente entre el 18% y el 25% dejan de fumar cuando se quedan embarazadas. Las mujeres que fuman corren un mayor riesgo de ser estériles. Los estudios han demostrado que tabaquismo dificulta la capacidad reproductiva de la mujer. Además el consumo de tabaco materno activo se ha relacionado de manera causal con el embarazo ectópico y el aborto espontáneo. Las investigaciones también han demostrado que fumar durante el embarazo causa problemas de salud tanto a la madre como al bebé, por ejemplo, complicaciones del embarazo, parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad del feto y muerte de recién nacidos. El bajo peso al nacer es la causa principal de muerte en recién nacidos y causa más de 300.000 muertes al año en EEUU. Las mujeres fumadoras tienen dos veces más probabilidades de tener complicaciones como placenta previa o desprendimiento de placenta, lo que puede causar un parto prematuro o muerte del recién nacido. Se calcula que el riesgo de desprendimiento de placenta de las fumadoras es de 1.4 a 2.4 mayor que el de las mujeres que no fuman. Las mujeres embarazadas que fuman también corren un riesgo mayor de rotura del saco amniótico antes de que comience el trabajo de parto, lo que conlleva mayores probabilidades de tener un período de gestación de menor duración de lo normal.

El riesgo de tener un hijo con bajo peso al nacer (entre el 5% y el 10% de los más pequeños) es 2.5 mayor que el riesgo de las mujeres embarazadas que no fuman. Por razones que hasta el momento se desconocen, las fumadoras tienen menos probabilidades de sufrir de preeclampsia. Respecto a las malformaciones congénitas, existe una relación causal entre el tabaquismo materno a comienzos del embarazo y las hendiduras orofaciales en el recién nacido, el pie equinovaro, la gastrosquisis y los defectos de comunicación interauricular. Algunos estudios sugieren que hay una relación causal entre el tabaquismo materno prenatal y los trastornos conductuales disruptivos, y con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en particular, en los niños. Aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación causal entre el tabaquismo materno prenatal y la ansiedad, la depresión en los niños, el síndrome de Gilles de la Tourette, la esquizofrenia en los hijos o la discapacidad intelectual.

1.4 Complicaciones postoperatorias en Cirugía Torácica

A pesar de los avances alcanzados en los últimos años en cuanto a selección de pacientes, técnica quirúrgica y cuidado perioperatorio los pacientes sometidos a cirugías pulmonares mayores aún presentan cierto riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias como la isquemia miocárdica, el tromboembolismo y la neumonía¹³³.

Según los datos más recientes extraídos de la base de datos europea, en términos de cirugías pulmonares mayores la incidencia de complicaciones cardiorrespiratorias está por encima del 15% y la mortalidad a los 30 días es de alrededor del 2% en los últimos 3 años¹. La incidencia global de CPPs tras cirugía torácica varía ampliamente en la literatura, desde el 7% al 49%^{134,135}. Estas discrepancias podrían atribuirse a la variabilidad en cuanto al tipo de complicaciones estudiadas y las definiciones aplicadas, el tipo de cirugía y el manejo perioperatorio de los pacientes.

Las complicaciones pulmonares más frecuentes son las atelectasias que requieren fibrobroncoscopia, la neumonía y la fuga aérea prolongada. La atelectasia pulmonar suele aparecer en los primeros días después de la intervención y en el 85% de

ocasiones es ipsilateral. Su incidencia se cifra en el 2-10%¹³⁵ y los factores de riesgo predisponentes son el mal control analgésico, el déficit neuromuscular y la resecciones de pared torácica. Detectadas precozmente pueden resolverse mediante fisioterapia intensiva. Sin embargo, en algunos casos pueden desencadenar neumonías e insuficiencia respiratoria grave. La neumonía postoperatoria es una complicación que puede comprometer la vida del paciente tras ser sometido a resección pulmonar y alcanza una prevalencia del 25%^{134,135}. El índice de fuga aérea prolongada durante más de 5 días es del 7.2% según los últimos datos publicados¹ y aunque conlleva bajos índices de mortalidad asocia un aumento de las estancia hospitalaria. Su incidencia varía según las series estudiadas entre el 4% y el 26%^{134,135}.

Otra complicación menos frecuentes es la fístula broncopleural tras neumonectomía, cuya incidencia es del 2.2%¹. Se trata de una de las complicaciones más difíciles de manejar y se asocia con índices altos de mortalidad.

La insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica es otra de las complicaciones más comunes tras cirugías de resección pulmonar. Su incidencia oscila entre el 6% y el 17%^{134,135}. Esta complicación asocia altos índices de mortalidad. De hecho, el pronóstico de estos pacientes está más relacionado con la severidad de la complicación subyacente que ha conducido a la necesidad de ventilación mecánica, más que con la propia ventilación mecánica.

El distrés respiratorio y el daño pulmonar agudo son fases finales de procesos que originan un edema pulmonar no cardiogénico. Su mortalidad es muy elevada, cifrándose entre el 50-70%¹³⁵ y es la causa más frecuente de muerte en las resecciones pulmonares.

Varios estudios clínicos han identificado numerosos factores de riesgo relacionados con el paciente o el procedimiento para la ocurrencia de complicaciones pulmonares postoperatorias tras cirugía de resección pulmonar. La mayoría de estudios han identificado los siguientes: edad, función pulmonar preoperatoria y hábito tabáquico. En 1993, Dales *et al.*¹³⁶ identificaron ciertos predictores preoperatorios de complicaciones tras cirugía torácica e incluyeron el tabaquismo entre ellos. Un estudio

similar llevado a cabo por Agostini *et al.*¹³⁴ trató de identificar factores de riesgo potencialmente modificables para la ocurrencia de complicaciones pulmonares postoperatorias tras cirugía de resección pulmonar. El análisis multivariante concluyó que la edad avanzada (<75 años), el Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², el score de la American Society of Anesthesiologist (ASA) ≥ 3 , historia tabáquica y EPOC eran factores de riesgo independiente para el desarrollo de CPPs ($p < 0.05$).

Stéphan *et al.*¹³⁵ identificaron la puntuación ASA ≥ 3 , el tiempo quirúrgico >80 minutos y la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria >48 horas como factores de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones postoperatorias. Además, la ocurrencia de complicaciones postoperatorias se asociaba fuertemente con el aumento del riesgo de muerte (RR: 149, IC 95%: 4.76 – 26.9) y la estancia hospitalaria prolongada.

En 2010, Amar *et al.*¹³⁷ trataron de crear un modelo predictivo de complicaciones pulmonares tras resecciones torácicas por cáncer de pulmón. Encontraron que la quimioterapia preoperatoria (OR: 1.64, IC 95%: 1.06-2.55; $p = 0.02$, 2 puntos en el score) y la baja difusión de CO predicha posoperatoria (DLCOppo) (OR por cada descenso de 5% 1.13, IC 95%: 1.06-1.19, $P < 0.0001$, un punto en el score por cada 5% de descenso de DLCOppo menos de 100%) eran factores de riesgo independiente para la ocurrencia de estas complicaciones.

Sin embargo, en 2015, el Grupo Español de Anestesia Torácica¹³⁸, trató de llevar a cabo una validación externa de este modelo en 559 pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar en nuestro país obteniendo resultados poco satisfactorios. En su lugar, crearon un modelo diferente que resultaba más preciso para predecir la ocurrencia de complicaciones postoperatorias en su cohorte de pacientes. Este modelo se basaba en la edad, el hábito tabáquico y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho postoperatorio (VEF₁ppo). Mediante la combinación de estos factores en el modelo, el área bajo la curva ROC obtenida era de 0.74 (IC 95%: 0.68-0.79).

La incidencia de morbilidad cardíaca mayor tras cirugía de resección pulmonar es de alrededor del 3.3%¹³⁹. Aunque dependiendo de las series puede oscilar entre el

2.4 y el 3.9%. Las complicaciones consideradas son la parada cardiaca, bloqueo cardiaco completo, infarto agudo de miocardio, edema pulmonar y muerte de origen cardiaco durante la hospitalización. Sin embargo, son las arritmias y la cardiopatía isquémica las que se dan con mayor frecuencia. Las arritmias son la complicación más frecuente y ocurren hasta en el 20-25%¹³⁹ de las resecciones pulmonares, especialmente en neumonectomías, en pacientes ancianos y con antecedentes cardiológicos. Se ha especulado mucho sobre las causas que provocan las arritmias postoperatorias. Se consideran importantes los siguientes factores: el aumento del tono vagal, la hipoxemia, la hipotensión intraoperatoria y la administración de gran cantidad de volumen. Las arritmias se asocian a una significativa mortalidad, aunque en la mayoría de los casos pueden ser controladas con tratamiento médico y revierten sin secuelas. Respecto a la cardiopatía isquémica postoperatoria, la mejor táctica para prevenirla es un correcto estudio preoperatorio.

Las complicaciones de tipo tromboembólico (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) son poco frecuentes actualmente debido a la aplicación de los protocolos de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. En un estudio llevado a cabo por nuestro equipo y basado en pacientes sometidos a cirugía torácica programada¹⁴⁰ se encontró una prevalencia de eventos tromboembólicos del 0.18% y del 1.31% en paciente neumonectomizados.

1.4.1 Cirugía video asistida (VATS)

La cirugía video-toracoscópica (VATS) ha tenido un claro impacto en la morbilidad y mortalidad postoperatorias. Sin embargo, la cirugía mínimamente invasiva en resecciones pulmonares anatómicas se realiza de manera desigual en los diferentes Servicios de Cirugía Torácica de Europa. Sólo los centros más experimentados llevan a cabo la mayoría de las resecciones por VATS. De acuerdo con últimos datos extraídos de la base de datos europea, menos del 25% de los procedimientos totales se llevan a cabo a través de este abordaje¹.

Varios estudios han tratado de comparar los índices de mortalidad y mortalidad asociados a cirugía de resección pulmonar dependiendo del tipo de abordaje empleado (VATS frente a toracotomía). Boffa *et al.*¹⁴¹ compararon 11.531 pacientes (7.137 toracotomía y 4.394 VATS) sometidos a cirugía de resección pulmonar por cáncer de pulmón estadio I. Tras realizar el emparejamiento por *propensity score*, encontraron que las complicaciones totales eran significativamente más frecuentes en el grupo de toracotomía (36%) comparado con la cohorte VATS (30%), $p < 0.001$. Los pacientes sometidos a toracotomía experimentaban también más complicaciones pulmonares (21% frente a 18%), arritmias auriculares (13% frente a 10%) y eran más propensos a necesitar transfusiones (6% frente a 4%). La mortalidad operatoria era similar en ambos grupos (toracotomía 1.8%, VATS 1.3%; $p = 0.13$).

Sin embargo, la mayoría de los cirujanos están de acuerdo en que las resecciones por VATS se asocian con una importante curva de aprendizaje. Un estudio multicéntrico reciente¹⁴² evaluó la naturaleza y la frecuencia de las complicaciones intraoperatorias relacionadas con resecciones pulmonares VATS. Decaluwe *et al.*¹⁴² revisaron una serie de 3.076 paciente y detectaron 3 casos de mortalidad intraoperatoria, uno de ellos tras conversión. La mortalidad hospitalaria fue del 1.4%. En el 5.5% de los pacientes fue necesario convertir a toracotomía abierta y en casi la mitad de estos casos la razón principal fue por complicaciones técnicas. Detectaron lesiones vasculares en el 2.9% de los casos. El 1.5% de los pacientes presentaron complicaciones mayores que consistieron en la sección errónea de estructuras broncovasculares, lesiones de órganos gastrointestinales o de la vía aérea proximal, complicaciones que requirieron cirugía mayor no planeada o complicaciones que comprometían de manera inmediata la vida del paciente. El 23% de la mortalidad intrahospitalaria estaba relacionada directamente con las complicaciones mayores intraoperatorias y ocho neumonectomías fueron consecuencia de una complicación mayor.

1.4.2 Estimación preoperatorio del riesgo de la resección pulmonar

La clave para la reducción de las complicaciones postoperatorias tras resección pulmonar es la correcta estimación preoperatoria del riesgo. En la actualidad se dispone de 2 guías de práctica clínica referentes a la evaluación funcional previa a la resección pulmonar, que han sido elaboradas por las sociedades europea¹⁴³ y americana¹⁴⁴. Estos documentos facilitan el consenso multidisciplinario acerca de la operabilidad de los enfermos con cáncer de pulmón.

Uno de los aspectos más importantes a destacar de las guías recientes es la utilidad de la determinación de la capacidad de difusión pulmonar de CO (DLCO) y su escasa relación con los volúmenes medidos en la espirometría forzada. Otro aspecto importante en la evaluación preoperatoria es la indicación de las pruebas de ejercicio cardiorrespiratorio con medición del consumo máximo de oxígeno por minuto (VO₂max).

La evaluación del riesgo cardiaco es una parte esencial de la evaluación preoperatoria de los candidatos a cirugía de resección pulmonar mayor. El índice de riesgo cardiaco revisado para pacientes sometidos a cirugía torácica (ThRCRI)¹³⁹ es una herramienta para la estratificación del riesgo cardiaco antes de la resección pulmonar publicado en 2010 y que ha sido validado en varias series externas. Este índice es capaz de identificar a pacientes que se beneficiarían de una evaluación preoperatoria adicional y de una monitorización perioperatoria más cercana. Incluye como variables que se asocian con complicaciones cardiacas mayores la enfermedad cerebrovascular, la isquemia cardiaca, la enfermedad renal y la necesidad de neumonectomía.

1.5 Complicaciones postoperatorias relacionadas con el tabaco

El humo del tabaco tiene un efecto negativo en los procesos quirúrgicos, puesto que el CO y la nicotina, inhalados del humo de los cigarrillos, aumentan la frecuencia cardíaca, la presión arterial y las demandas de oxígeno del organismo. La nicotina también causa vasoconstricción reduciendo el flujo sanguíneo a ciertas partes del cuerpo¹⁴⁵.

Se ha demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante y después de muchos tipos de cirugía, incluso en ausencia de enfermedad pulmonar crónica. El consumo diario de tabaco incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de desarrollo de complicaciones postoperatorias. El humo del tabaco causa un estrechamiento de la pequeña vía aérea en los pulmones, haciéndolos más propensos al colapso; esta circunstancia hace que se incremente el riesgo de infección, tos, complicaciones pulmonares y necesidad de ventilación mecánica prolongada en fumadores¹⁴⁶. Los fumadores también tienen una mayor prevalencia de bronquitis que los no fumadores (23.3% vs 4.8%)¹⁴⁷, circunstancia que favorece la ocurrencia de CPPs. La incidencia de eventos perioperatorios respiratorios es del 5.5% en fumadores y del 3.1% en no fumadores¹⁴⁷. El riesgo relativo de complicaciones después de la cirugía en fumadores comparado con no fumadores de 1.2-5.5 veces más en fumadores^{3,148}.

El humo del tabaco inhibe la respuesta inmune involucrada en la cicatrización de heridas¹⁴⁹, incrementa el riesgo de formación de coágulos¹⁵⁰ y es un serio factor de riesgo para la anestesia. Los pacientes fumadores requieren mayores dosis de relajantes musculares y de otros anestésicos¹⁵¹.

Las complicaciones postoperatorias causan sufrimiento en el paciente y son más costosas para la sociedad. Además las consecuencias a largo plazo de fumar incluyen la reducción en la calidad de vida relacionada con la salud y la muerte prematura¹⁵².

1.5.1 Impacto del tabaco en el manejo anestésico

Hans *et al.*¹⁵³ establecieron que la incidencia y severidad de la tos durante una intervención urgente era significativamente mayor en fumadores que en no fumadores.

Otros estudios^{154,155} han alcanzado conclusiones similares al compararla respuesta de la vía aérea a la administración de distintos gases sedantes, ambos demostraron que el humo del tabaco, no la elección del anestésico halogenado, ponía a los pacientes fumadores en riesgo de complicaciones respiratorias, incluida la tos.

En un estudio de Dennis *et al.*¹⁵⁶ los efectos adversos como la tos, la apnea y el laringoespasmo durante la inducción eran significativamente mayores en fumadores y fumadores pasivos que en no fumadores ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente).

Los resultados de los estudios del efecto del tabaco sobre la actividad de los bloqueantes neuromusculares varían. Teiria *et al.*¹⁵⁷ encontraron que el 95% de la dosis efectiva de vecuronio era mayor en fumadores. Los fumadores también necesitaban dosis más frecuentes para mantener el bloqueo neuromuscular, indicando que era necesario un incremento de los requerimientos en el receptor. La razón posible es porque los fumadores suelen dejar de fumar alrededor de 6 horas antes de la cirugía. Latorre *et al.*¹⁵⁸ encontraron que, en el caso del rocuronio, no había diferencias en comienzo del bloqueo o en los tiempos de recuperación con la misma dosis utilizada en fumadores y no fumadores. Sin embargo, Rautoma y Svartling¹⁵⁹ encontraron que la dosis efectiva de rocuronio era la misma en fumadores y no fumadores pero que la dosis de mantenimiento era mayor en fumadores, indicando un mayor metabolismo de la droga en estos pacientes. Puura *et al.*¹⁶⁰ encontraron diferentes resultados con el atracurio. El humo del tabaco no tenía efecto en el bloqueo neuromuscular. Sin embargo, en fumadores que se abstendían de fumar más de 10 horas antes del bloqueo, la recuperación se prolongaba y las dosis de mantenimiento requeridas eran menores.

Fletcher¹⁶¹ también encontró una diferencia entre la presión parcial de CO₂ arterial y CO₂ del final del *tidal* (PaCO₂-EtCO₂); en no fumadores era de 0.3 kPa mientras que en fumadores era de 0.9 kPa. También encontró que esta diferencia aumentaba con la edad en fumadores, pero no en no fumadores. El incremento era de 0.2 kPa por década. Es decir, que un paciente fumador de 60 años necesitaría un 25% más de ventilación minuto que un no fumador para mantener una presión parcial arterial de CO₂ adecuada.

1.5.2 Postoperatorio

La incidencia de náuseas postoperatorias y vómitos es menos frecuente en fumadores comparado con no fumadores, debido al posible efecto antiemético de los constituyentes del humo del tabaco.

El humo del tabaco, que sirve como vehículo liberador de nicotina en humanos, produce profundos cambios en la fisiología humana. Algunos estudios experimentales en sujetos sin dolor crónico, han demostrado que la nicotina tiene efectos antinociceptivos en respuesta al estímulo doloroso eléctrico, compresión fría, térmica e isquémica¹⁶².

Sin embargo, la evidencia epidemiológica sugiere que el humo del tabaco es un factor de riesgo para el dolor crónico. Es decir, independientemente de la acción de los fármacos analgésicos, los fumadores crónicos requieren más analgésicos para el control del dolor. Algunos estudios sugieren que el humo del tabaco puede estar asociado con alteraciones músculo-esqueléticas dolorosas. Los fumadores también son más propensos a usar más analgésicos en comparación con las personas que nunca han fumado. Un estudio reciente de Weingarten *et al.*¹⁶³ concluyó que el tabaquismo activo se asociaba con una mayor intensidad del dolor medida por escalas de intensidad de dolor abreviadas. Estudios de diferentes poblaciones de pacientes también demostraron que el humo del tabaco se asociaba con mayor intensidad del dolor y con síntomas más severos en enfermedades músculo-esqueléticas. Además varios estudios sugirieron que hay una mayor prevalencia de dolor crónico en exfumadores y que son más propensos al uso de medicaciones analgésicas que los nunca fumadores. Se han sugerido varios mecanismos para explicar esta asociación entre la intensidad del dolor crónico y el tabaquismo: (1) el humo del tabaco se ha asociado con alteraciones en los niveles de neuropéptidos que juegan un papel fundamental en los estados de dolor crónico. (2) Los fumadores también tienen menores niveles en plasma de betaendorfinas que los no fumadores.

Por otro lado, se ha comprobado que ciertos fármacos analgésicos como el fentanilo y la pentazicina se metabolizan más rápido en fumadores. En estudios experimentales con ratas, la nicotina acelera la metabolización de la morfina y la meperidina. Sin embargo, en humanos, el aclaramiento total medio no es significativamente diferente entre fumadores y no fumadores y tampoco se han detectado diferencias en cuanto a la metabolización de la codeína o al paracetamol, aunque sí se ha detectado un metabolismo aumentado de las fenilbutazonas en fumadores¹⁶³.

1.5.3 Influencia del tabaco en los resultados de la cirugía

El efecto del tabaco en los efectos adversos postoperatorios ha sido investigado en varios estudios.

Turan *et al.*¹⁶⁴ evaluaron un total de 635.265 pacientes de la base de datos American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program para determinar el efecto del tabaco en los resultados postoperatorios a 30 días en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca. De acuerdo con sus resultados, los pacientes fumadores tenían 1.38 (IC 95%: 1.11-1.72) veces más probabilidad de morir que los nunca fumadores. Los fumadores activos además tenían una mayor probabilidad de neumonía (OR: 2.09, IC 95%: 1.80-2.43), re-intubación (OR: 1.87, IC 95%: 1.58-2.21), y ventilación mecánica (OR: 1.53, IC95%: 1.31-1.79). Además los fumadores activos tenían una probabilidad mayor de presentar un parada cardíaca (OR: 1.57, IC 95%: 1.10-2.25), infarto de miocardio (OR: 1.80, IC 95%: 1.11-2.92) y ACV (OR: 1.73, IC 95%: 1.18-2.53). Igualmente, los fumadores activos tenían una mayor probabilidad de desarrollar infecciones de herida superficiales (OR: 1.30, IC 95%: 1.20-1.42) y profundas (OR: 1.42, IC 95%: 1.21-1.68), sepsis (OR: 1.30, IC 95%: 1.15-1.46) y shock séptico (OR: 1.55, IC 95%: 1.29-1.87).

Hwan *et al.*¹⁶⁵ concluyeron que los fumadores activos, comparados con nunca fumadores y exfumadores individualmente y controlados por factores de riesgo del paciente y del procedimiento, tenían más neumonías postoperatorias, infecciones de la

herida quirúrgica y mortalidad ($p < 0.001$). Encontraron que este riesgo era dosis-dependiente para la ocurrencia de las complicaciones pulmonares. Así la exposición tabáquica medida en índice de paquetes año (IPA) > 20 conllevaba un incremento significativo de las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el tabaco.

Musallam *et al.*¹⁶⁶ estudiaron un total de 607.558 pacientes sometidos a cirugía mayor y encontraron un aumento del riesgo de mortalidad postoperatoria en pacientes fumadores activos (OR: 1.17, IC 95%: 1.10-1.24). Comparados fumadores activos y exfumadores, las *odds ratios* ajustadas fueron mayores en los ex fumadores en cuanto a la ocurrencia de complicaciones arteriales 1.65 (IC 95%: 1.51-1.81) frente a 1.20 (IC 95%: 1.09-1.31) respectivamente y eventos respiratorios 1.45 (IC 95%: 1.40-1.51) frente a 1.13 (IC 95%: 1.08-1.18), respectivamente. No se detectaron eventos venosos. El incremento del riesgo de mortalidad ajustado en fumadores activos era evidente a partir de la historia tabáquica inferior a 10 paquetes año, mientras que el efecto del tabaco en los eventos respiratorios y arteriales se incrementaba con el aumento de los paquetes año. Concluyeron que el cese del hábito tabáquico al menos un año antes de la cirugía mayor disminuía el riesgo de mortalidad postoperatoria y de eventos arteriales y respiratorio evidenciados en fumadores activos.

En otro estudio¹⁶⁷ basado en 26.961 pacientes adultos sometidos a cirugía bajo anestesia general, los autores compararon eventos respiratorios específicos como la reintubación, laringoespasma, broncoespasma, aspiración, hipoventilación e hipoxemia durante la anestesia en fumadores y no fumadores. La incidencia encontrada fue de 5.5% en fumadores comparado con el 3.1% en no fumadores. El riesgo relativo de ocurrencia de estas complicaciones fue 1.8 veces mayor en fumadores comparado con no fumadores. En pacientes fumadores jóvenes este riesgo era 2.3 veces superior, mientras que en pacientes fumadores obesos era 6.3 veces superior. También concluyeron que los fumadores tenían un riesgo significativamente alto de presentar broncoespasma durante la anestesia. El riesgo era mayor en mujeres fumadoras y era 25.7 veces mayor en fumadores jóvenes.

Además, las complicaciones postoperatorias pulmonares encontradas por Wellman y Smith¹⁶⁸ eran dos veces mayores en fumadores comparado con no fumadores tras cirugía torácica y abdominal, mientras que Bluman *et al.*³ concluyeron que eran cuatro veces mayores que en no fumadores. En su serie basada en 410 pacientes sometidos a cirugía programada no cardíaca encontraron una prevalencia de complicaciones pulmonares postoperatorias de 22%, 12.8% y 4.9% en fumadores, exfumadores y nunca fumadores. La *odds ratio* de desarrollar CPPs en fumadores activos frente a nunca fumadores era de 5.5 (IC 95%: 1.9-16.2) y 4.2 (IC 95%: 1.2-14.8) tras ajustar por la posible variables de confusión. Además, concluyeron que los fumadores que reducían el consumo de tabaco antes de la cirugía eran más propensos a desarrollar complicaciones comparados con aquellos que no lo hacían (OR=6.7, IC 95%: 2.6-17.1).

Recientemente, Schmid *et al.*¹⁶⁹ investigaron el impacto del tabaco en los resultados perioperatorios de pacientes sometidos a 16 tipos diferentes de procedimientos quirúrgicos cardiovasculares, ortopédicos u oncológicos. De los 141.802 pacientes identificados, el 12.5%, 14.6% y 14.9% de nunca fumadores, exfumadores y fumadores activos presentaron al menos una complicación ($p < 0.001$) respectivamente. En el modelo multivariante desarrollado, los fumadores activos tenían más riesgo de complicaciones en general, de complicaciones cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, inflamatorias, de infección de herida, de sepsis/shock tras cirugías oncológicas y cardiovasculares comparado con no fumadores. El riesgo de experimentar estas complicaciones era significativamente menor en exfumadores comparado con fumadores activos, pero era aún alto comparado con nunca fumadores. Además, encontraron que el efecto del tabaco en los resultados perioperatorios era dependiente del procedimiento. Demostraron que el tabaco estaba asociado significativamente con resultados adversos en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y oncológica (excepto nefrectomía). Por el contrario, fumar tenía un efecto limitado en los efectos adversos tras cirugía ortopédica, donde solo se encontró una asociación entre las complicaciones de la herida y tabaquismo activo en pacientes sometidos a artroplastias de rodilla.

Estos hallazgos son congruentes con los resultados de otras investigaciones en el campo de la cirugía ortopédica. Durand *et al.*¹⁷⁰ concluyeron que el tabaco constituía un importante factor de riesgo para la infección de herida quirúrgica en cirugía ortopédica con material de implantación. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre fumadores y no fumadores para complicaciones de herida quirúrgica (hematoma, dehiscencia de herida y supuración) durante el período postoperatorio. Estudios previos demostraron una asociación entre el tabaquismo activo y un aumento de las complicaciones postartroplastias, especialmente con infecciones de herida y neumonía; según Singht *et al.*¹⁷¹ los fumadores activos sometidos a artroplastia de cadera y rodilla tenían más probabilidades que los pacientes que nunca habían fumado de infección de herida quirúrgica (OR: 1.41, IC 95%: 1.16-1.72), de neumonía (OR: 1.53, IC 95%: 1.10-2.14), de ACV (OR: 2.61, IC 95%: 1.26-5.41) y de mortalidad en el primer año (OR: 1.63, IC 95%: 1.31-2.02). Además los exfumadores tenían mayor probabilidad que los no fumadores de presentar neumonía (OR: 1.34, IC 95%: 1.00-1.80), ACV (OR: 2.14, IC 95%: 1.12-4.10) e infecciones del tracto urinario (OR: 1.26, IC 95%: 1.02-1.55).

Chalon *et al.*¹⁷² buscaron la correlación del daño citológico producido por el humo del tabaco y las complicaciones postoperatorias pulmonares. Encontraron que existía un aumento constante en el porcentaje de complicaciones postoperatorias a medida que aumentaba el consumo de tabaco desde el 7.9% en no fumadores hasta el 43% en muy fumadores.

Además, Schmid *et al.*¹⁶⁹ concluyeron que fumar está asociado con una edad más temprana de cirugía para las patologías y procedimiento incluidos en la cohorte estudiada. Específicamente, los fumadores eran de media 14 años más jóvenes que los no fumadores sometidos a cirugía. En el contexto de una población envejecida y con longevidad en ascenso, se podría pensar que el inicio temprano de las enfermedades asociadas con el tabaco necesita una terapia temprana y que mayores índices de reintervención y readmisión derivarán en costes sanitarios desfavorables.

Sin embargo, el tabaco no incrementa el riesgo de transfusiones sanguíneas perioperatorias. Se dan mayores índices de transfusión entre no fumadores. Este

fenómeno podría atribuirse al mayor hematocrito en los fumadores activos como resultado del empeoramiento del aporte de oxígeno a los tejidos¹⁷³.

1.5.4 Efectos del tabaco en Cirugía General

Según un estudio de Sorensen *et al.*¹⁷⁴ los pacientes fumadores tenían cuatro veces más riesgo de hernia incisional que los no-fumadores. Además presentaban otras alteraciones de la cicatrización de heridas tras laparotomía y abdominoplastia.

En un estudio llevado a cabo por Sharma *et al.*¹⁷⁵ en pacientes sometidos a cirugía electiva de resección colorrectal, los pacientes fumadores tenían un riesgo aumentado de morbilidad postoperatoria (OR: 1.3, IC 95%: 1.21–1.40) y mortalidad (OR: 1.5, IC 95%: 1.11–1.94). Los pacientes fumadores sometidos a cirugías de resección colorrectal tenían un riesgo estimado del 30% de desarrollar morbilidades mayores y mortalidad dentro de los 30 días de la cirugía comparado con los nunca fumadores. Los hallazgos se mantenían constantes entre los diferentes diagnósticos (lesiones benignas y malignas). También demostraron una relación dosis-dependiente una vez estratificados los pacientes según el IPA. Describieron, además, en concordancia con otros estudios un aumento de las fugas anastomóticas en fumadores, estenosis de la anastomosis y complicaciones de cualquier tipo después de la cirugía colorrectal.

Otro estudio⁴⁶ reciente basado en 423 pacientes sometidos a resección colorrectal programada mostró una relación significativa entre el tabaquismo y el índice de complicaciones postoperatorias (OR: 1,32, $p=0.047$). La fuerza de la asociación era aún mayor si se consideraban también las complicaciones infecciosas (OR: 1.53, $p=0.005$). Este estudio además reflejó una supervivencia global a largo plazo reducida en los fumadores.

Respecto a las infecciones de herida quirúrgica, varios estudios previos han confirmado que el humo del tabaco se asocia con infecciones del sitio quirúrgico y dehiscencia de los tejidos y heridas¹⁷⁶. Sin embargo, los resultados son contrarios a los alcanzados en otros estudios realizados sobre paciente sometidos a procedimientos de

cirugía general con una alta proporción de heridas contaminadas o limpias-contaminadas en los que se concluye que el tabaco no incrementa el riesgo de infección del sitio quirúrgico¹⁷⁷.

La asociación del tabaco y las complicaciones postoperatorias de herida podría explicarse, parcialmente, por los efectos fisiopatológicos y biomecánicos de la biología de las células epidérmicas. Entre los componentes químicos del tabaco, la nicotina y el monóxido de carbono son los principales contribuidores de los efectos nocivos del humo del tabaco en la cicatrización de heridas. La nicotina induce modificaciones en la morfología y función de los fibroblastos que conduce a un descenso en la síntesis y contenido de colágeno en la piel y a un incremento de la expresión de proteasa tisular. También, la evidencia indica que existe un cambio metabólico de Vitamina C que es un factor crítico en la síntesis de colágeno; los fumadores tienen significativamente menores concentraciones de vitamina C en plasma que los no fumadores. Además, la hemoglobina tiene una mayor afinidad por el monóxido de carbono que por el oxígeno y la nicotina ejerce un efecto vasoconstrictor en los plexos dérmicos y subcutáneos produciendo hipoxia celular y dificultando la cicatrización. La enfermedad microvascular y la enfermedad pulmonar severa debidas al tabaco son causa de hipoxia tisular periférica la cual incrementa el riesgo de infección de herida y dehiscencia. Además, algunos estudios sugieren que el humo del tabaco y la hipoxia reducen la síntesis de colágeno y la oxidación, suprimiendo los mecanismos de activación de los neutrófilos. El tabaco puede conducir a la fibrinólisis, incrementar la agregabilidad plaquetaria, aumentar la viscosidad sanguínea e incrementar el riesgo de trombosis microangiopática, lo que produce una gran atenuación de la perfusión de la herida y retraso de la cicatrización. Los efectos deletéreos de la nicotina son dosis dependientes, lo que explica el hecho de que la incidencia de la dehiscencia de herida sea mayor en los grandes fumadores.

Otros estudios han encontrado que el humo del tabaco incrementa el riesgo de infección de la herida esternal, de fístula en osteotomía mandibular y las infecciones de herida tras cirugía espinal, cirugía mamaria, cirugía de la fractura del calcáneo, y linfadenectomía¹⁷⁸. La mayoría de artículos incluyen estudios de cirugías limpias. Sin

embargo, otros estudios centrados también en cirugías limpias han fallado en identificar al humo del tabaco como un determinante de infección de herida en fracturas intraarticulares del calcáneo, cirugía cardiovascular, cirugía mamaria, cirugía espinal y artroplastias¹⁷⁹.

A pesar de los resultados contradictorios aportados por los diferentes estudios valorados, Li *et al.*¹⁸⁰ concluyeron que los factores determinantes en la reducción del índice de infecciones de heridas quirúrgicas se basaban en el buen control de la glucemia, adecuada profilaxis antibiótica, reducción del tiempo quirúrgico y cese del hábito tabáquico.

1.5.5 Efectos del tabaco en Cirugía Cardíaca

Varios estudios han analizado el efecto del tabaquismo activo y de la cesación tabáquica preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca alcanzando diferentes conclusiones.

Mortasawi *et al.*¹⁸¹ estudiaron el efecto del tabaquismo en los resultados de la cirugía de revascularización coronaria en 6.367 pacientes. Tras ajustar por los diferentes factores de confusión, los fumadores activos tenían mayor probabilidad de desarrollar infecciones de herida/mediastinitis ($p < 0.001$), atelectasia ($p < 0.001$) y ventilación mecánica > 48 h ($p = 0.003$). Los fumadores activos presentaron también estancias prolongadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) > 3 días ($p < 0.001$). Sin embargo, no encontraron asociación alguna entre el hábito tabáquico en el momento de la cirugía y la mortalidad hospitalaria. Durante el seguimiento, no se registró un incremento de la mortalidad en pacientes exfumadores ($p = 0.11$) frente a los no fumadores, mientras que los fumadores activos tenían un aumento significativo de mortalidad ($p = 0.029$) a los cuatro años.

Al-Sarraf *et al.*¹⁸² alcanzaron resultados similares en su estudio basado en 2.587 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria aislada. El índice de complicaciones en fumadores activos, exfumadores y nunca fumadores fue de 30.1%,

23.3% y 19.9%, ($p < 0.001$), respectivamente. Las necesidades de transfusión sanguínea fueron menores en los fumadores activos (34.9%, 37.5% y 44.1%, $p = 0.02$). Las *odds ratio* ajustadas mostraron que los fumadores activos tenían un 59% más de riesgo de desarrollar CPPs (OR 1.59) que los no fumadores, mientras que los exfumadores presentaban una probabilidad intermedia (OR 1.17). Los fumadores activos tenían un 36% menos de riesgo de transfusiones postoperatorias que los no fumadores (OR 0.64) y los exfumadores tenían un riesgo intermedio (OR 0.94). Sin embargo, la prevalencia de otras complicaciones postoperatorias, readmisiones en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad no diferían entre los tres grupos.

Por otro lado, Utley *et al.*¹⁸³ analizaron 2.916 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria y encontraron que el tabaquismo no era predictivo de mortalidad ni de morbilidad, excepto por la circunstancia de que los pacientes fumadores tenían menos probabilidad de necesitar un balón de contrapulsación intra-aórtico (7.5% en fumadores frente a 4.7% en fumadores).

Respecto a los problemas de la herida, un estudio¹⁸⁴ reciente demostró que la prevalencia de complicaciones de la herida de la pierna en pacientes sometidos a revascularización coronaria con injertos venosos de safena fue significativamente mayor en fumadores comparado con no fumadores (OR: 1.47, IC 95%: 1.109-4.019; $p = 0.010$). Encontraron también cierta asociación entre la dehiscencia esternal y el tabaquismo ($p = 0.03$); sin embargo, el resto de complicaciones de herida esternal (infección/mediastinitis) no se asociaron con el tabaquismo.

1.5.6 Complicaciones asociadas al tabaco en Cirugía Torácica

En los años 90 se publicaron dos artículos que identificaron el tabaquismo como un factor de riesgo independiente de ocurrencia de complicaciones postoperatorias tras cirugía torácica. Dales *et al.*¹³⁶ y Agostini *et al.*¹³⁴ identificaron el tabaquismo como uno de los predictores preoperatorios de complicaciones tras cirugía torácica. De acuerdo con los resultados de dichos estudios los fumadores presentaban un riesgo de complicaciones respiratorias dos veces superior que los no fumadores ($p < 0.05$). Patel *et*

*al.*¹⁸⁵ determinaron que en pacientes sometidos a neumonectomía programada los factores más predictivos de morbilidad postoperatoria eran el tabaquismo activo en el momento de la cirugía ($p < 0.05$), las pérdidas sanguíneas superiores a 2 litros ($p < 0.05$) y la infusión de 3 o más litros de volumen en las primeras 24 horas ($p < 0.05$).

Como hemos comentado previamente, Stéphan *et al.*¹³⁵ incluyeron entre las variables predictivas de complicaciones pulmonares postoperatorias la historia tabáquica ($p = 0.009$) entre otros factores. Sin embargo, en el análisis multivariante sólo la puntuación del $ASA \geq 3$, el tiempo quirúrgico y la necesidad de ventilación postoperatoria fueron factores de riesgo independientes. Bernard *et al.*¹⁸⁶ encontraron resultados similares en una serie retrospectiva de pacientes sometidos a neumonectomía por tumores malignos en la Clínica Mayo. El tabaquismo afectaba de manera adversa a la ocurrencia de complicaciones cardiorrespiratorias ($p = 0.02$). Shimuzu *et al.*¹⁸⁷ investigaron retrospectivamente la influencia del tabaquismo en la ocurrencia de complicaciones postoperatorias en 194 pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón e identificaron la historia tabáquica como un factor de riesgo independiente en el análisis univariante junto con el sexo y la edad; sin embargo, el análisis multivariante demostró que ninguno de estos factores eran independientes para la ocurrencia de complicaciones.

Barrera *et al.*¹⁸⁸ llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que incluyeron 300 pacientes sometidos a resecciones pulmonares por cáncer de pulmón o lesiones metastásicas. Estratificaron los pacientes en cuatro grupos: no fumadores, exfumadores que dejaron el hábito hace más de dos meses, exfumadores que dejaron el hábito hace menos de dos meses y fumadores activos. Se dio algún tipo de complicación en el 8%, 19%, 23% y 23% de los pacientes incluidos en cada grupo respectivamente, con una diferencia significativa entre no fumadores y fumadores ($p = 0.03$), pero sin diferencias entre los subgrupos de fumadores ($p = 0.76$). El riesgo de neumonía fue significativamente menor en los no fumadores (3%) comparados con todos los grupos de fumadores ($p < 0.05$). Además, concluyeron que entre los fumadores, los factores de riesgo asociados de manera independiente con las complicaciones pulmonares fueron

la baja DLCOppo (OR por disminución del 10%, 1.42, IC 95%: 1.16-1.75; p = 0.008) y la historia tabáquica superior a 60 paquetes año (OR: 2.54, IC 95%: 1.28-5.04; p = 0.0008).

Duración de la hospitalización:

Si el humo del tabaco aumenta el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior y el haber fumado en el pasado eleva el riesgo de infección nosocomial en cualquier localización, uno puede esperar una mayor estancia hospitalaria en fumadores.

Los fumadores son hospitalizados con más frecuencia que los no fumadores y varios estudios han demostrado que la estancia hospitalaria de los fumadores es mayor, entre ellos un estudio de Canver *et al.*¹⁸⁹ basado en una cohorte de 939 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Sin embargo, algunos estudios en diferentes tipos de pacientes (urología, bypass coronario y cirugía ambulatoria) no apoyan esta teoría. Chang *et al.*¹⁹⁰ trataron de identificar las causas que incrementan la estancia hospitalaria después de cistectomía radical y descartaron que la historia tabáquica fuera una de ellas.

Por otro lado, la estancia en UVI tiene tendencia a ser más prolongada en pacientes fumadores no quirúrgicos o sometidos a cirugía cardiovascular. Christakis *et al.*¹⁹¹ evaluaron el impacto de ciertos factores de riesgo preoperatorio en la duración de la estancia en UCI tras cirugía coronaria y encontraron que los pacientes que fumaban activamente en 30 días previos a la intervención quirúrgica y el antecedentes de infarto de miocardio reciente eran factores de riesgo independiente para presentar una estancia prolongada en UCI (>3 días).

1.6 Cese del hábito tabáquico previo a la cirugía

Según las recomendaciones dadas en la reunión de Expertos en Cáncer en Helsinki⁵⁶ en 1996, nunca es tarde para dejar de fumar. Se han demostrado los beneficios, en cuanto a la mejora de la morbimortalidad, tras el abandono del hábito tabáquico, en las principales patologías relacionadas con él. Según Boyle *et al.*⁵⁶, aquellos médicos que dejaron de fumar, incluso los de mediana edad, experimentaron

una sustancial mejoría en su esperanza de vida. Godtfredsen *et al.*¹⁹² analizaron las causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con EPOC tras dejar de fumar. Concluyeron que dejar de fumar reducía el ritmo acelerado de deterioro de la función pulmonar y mejoraba la supervivencia en comparación con seguir fumando, incluso cuando ya se había desarrollado una EPOC severa.

Dejar de fumar aporta beneficios cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo. En las primeras 24 horas ya se objetiva una reducción de las concentraciones de HbCO. La concentración plasmática de fibrinógeno disminuye rápidamente en las 2 semanas siguientes al abandono del tabaco¹⁹³, y el recuento leucocitario también desciende, y los perfiles lipídicos mejoran en 3 meses con la abstinencia del tabaco¹⁹⁴. Dejar de fumar está relacionado también con una disminución significativa del volumen plaquetario medio, una disminución de la agregación plaquetaria y un aumento del adenosín monofosfato, asociado a una inhibición de la actividad plaquetaria, en 4 semanas^{195,196}. A largo plazo, el riesgo de IAM se reduce a la mitad¹⁹⁷ en unos pocos años. En los pacientes con patología coronaria preexistente, esta reducción del riesgo es aún más rápida¹⁹⁸. Los exfumadores presentan una disminución del riesgo de ictus no mortal¹⁹⁹ y, además, dejar de fumar reduce la progresión de la EVP²⁰⁰.

Por otro lado, el cese del hábito tabáquico disminuye el riesgo de morbilidad perioperatoria. De acuerdo con Bluman *et al.*³ la *odds ratio* (OR) para el desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias en fumadores activos frente a nunca fumadores es de 5.5 (IC 95%: 1.9-16.2). Este estudio aporta además un dato interesante respecto a los pacientes fumadores activos que redujeron el consumo de tabaco previo a la intervención. Estos pacientes presentaron un mayor riesgo de complicaciones comparados con aquellos que continuaron fumando (OR: 6.7, IC 95%: 2.6-17.1).

Según una revisión sistemática y metaanálisis llevados a cabo por Mills *et al.*²⁰¹ basados en seis estudios randomizados y 15 estudios observacionales los períodos prolongados de cese del hábito tabáquico disminuyen la incidencia de complicaciones postoperatorias. Los autores encontraron una reducción del riesgo relativo del 41% (IC 95%: 15-59; $p = 0.01$) para la prevención de complicaciones postoperatorias. Además

concluyeron que por cada semana de cese del hábito tabáquico se incrementaba la magnitud del efecto en 19%. Los estudios observacionales demostraron importantes efectos del cese del hábito en la disminución global de complicaciones (RR: 0.76, CI 95%: 0.69-0.84, $p < 0.0001$, $I(2) = 15\%$), hecho que también se observó en las complicaciones de herida quirúrgica (RR: 0.73, IC 95%: 0.61-0.87, $p = 0.0006$, $I(2) = 0\%$) y en las complicaciones pulmonares (RR: 0.81, IC 95%: 0.70-0.93, $p = 0.003$, $I(2) = 7\%$). Además los estudios observacionales que examinaron la duración del cese del hábito demostraron que los períodos largos de abstinencia comparados con períodos más cortos tenían una mayor repercusión en la ocurrencia de complicaciones postoperatorias con una reducción media del 20% (RR: 0.80, IC 95%: 3-33, $p = 0.02$, $I(2) = 68\%$).

Otros estudios randomizados han demostrado que el cese del hábito tabáquico antes de la cirugía reduce efectivamente las complicaciones postoperatorias. Lindstrom *et al.*²⁰² llevaron a cabo un estudio randomizado para determinar si la intervención sobre el cese del hábito tabáquico iniciada cuatro semanas antes de la cirugía general u ortopédica reduciría la frecuencia de las complicaciones postoperatorias. El análisis por intención de tratar evidenció una prevalencia de complicaciones del 41% en el grupo control, mientras que en el grupo que recibió la intervención (basada en terapias conductuales individuales y sustitución de la nicotina iniciada 4 semanas antes de la cirugía y continuada 4 semanas postoperatoriamente) fue de 21% ($p = 0.03$). La reducción del riesgo relativo para el resultado primario del estudio (cualquier complicación) fue de 49% y el número necesario de pacientes para tratar fue 5 (IC 95%: 3-40). Además un análisis por protocolo mostró que aquellos pacientes que se abstuvieron completamente de fumar tuvieron menos complicaciones (15%) que aquellos que continuaron fumando o que solo redujeron el consumo (35%), aunque no encontraron diferencias significativas.

La influencia del cese del hábito tabáquico previo a la intervención en el riesgo de ocurrencia de complicaciones postoperatorias ha sido estudiada por varios autores. Moller *et al.*²⁰³ llevaron a cabo un estudio randomizado para evaluar el efecto de la intervención sobre el hábito tabáquico previa a la intervención en pacientes sometidos

a artroplastia de rodilla y cadera. Durante las 6-8 semanas previas a la cirugía, 120 pacientes fueron randomizados asignándoseles al grupo control o al grupo de intervención sobre el tabaquismo. El índice global de complicaciones en el grupo de intervención fue de 18% frente al 52% en el grupo control ($p=0.0003$). Los efectos más significativos se vieron en las complicaciones de herida quirúrgica (5% frente a 31%, $p=0.001$), complicaciones cardiovasculares (0% frente a 10%, $p=0.08$) y necesidad de segunda cirugía (4% frente a 15%, $p=0.07$).

En un metaanálisis reciente en el que Wong *et al.*²⁰⁴ incluyeron 25 estudios también se ha demostrado que incluso 4 semanas de abstinencia del tabaco son suficientes para reducir significativamente tanto las complicaciones respiratorias como las de herida quirúrgica. Comparado con los fumadores activos, el riesgo de complicaciones respiratorias era similar en los fumadores que habían dejado de fumar hacía dos semanas o entre dos y cuatro semanas antes de la cirugía (RR: 1.20, IC 95%: 0.96-1.50 frente a RR:1.14, IC 95%: 0.90-1.45, respectivamente). Los fumadores que habían dejado de fumar más de cuatro semanas o más de ocho semanas antes de la cirugía tenían un menor riesgo de complicaciones respiratorias que los fumadores activos (RR: 0.77, IC 95%: 0.61-0.96 y RR: 0.53, IC 95%: 0.37-0.76, respectivamente). Para complicaciones de la herida quirúrgica el riesgo era menor en fumadores que dejaron el hábito más de 3-4 semanas antes de la cirugía que en los fumadores activos (RR: 0.69, IC 95%: 0.56-0.84).

Sin embargo, otro ensayo clínico²⁰⁵ en pacientes sometidos a cirugía electiva, mayoritariamente cirugía ambulatoria no demostró un efecto beneficioso en los resultados perioperatorios a 30 días en pacientes que recibieron intervención para el cese del hábito tabáquico durante las tres semanas previas a la cirugía (13.1% y 16.7%, respectivamente; RR: 0.79, IC 95%: 0.38-1.63; $p= 0.67$). Sin embargo, la intervención sobre el hábito tabáquico determinó una disminución de los índices de fumadores en los días de la intervención y promovió la abstinencia tabáquica a los 30 días de la intervención (28.6% y 11%, respectivamente; RR: 2.6, IC 95%: 1.2-5.5; $p= 0.008$). Por otro lado, la motivación para dejar de fumar en pacientes sometidos a cirugía menor no puede ser comparable con la motivación de los pacientes sometidos a cirugía mayor en

los que se ha observado mayores índices de cese espontáneo del hábito.

Respecto a intervenciones quirúrgicas abdominales, un estudio randomizado de Sorensen *et al.*²⁰⁶ no mostró ningún beneficio en el cese del tabaquismo 2-3 semanas previo a la cirugía colorrectal. Encontraron complicaciones de la herida o de los tejidos (cicatrización) en el 33% de los pacientes del grupo que recibió la intervención sobre el tabaquismo comparado con el 27% en el grupo control. Sin embargo, es plausible que la falta de beneficio sea debida a la corta duración de la intervención.

1.6.1 Cese del hábito tabáquico en Cirugía Cardíaca

Según estudios previos, el cese del hábito tabáquico previo a la cirugía de revascularización coronaria conducía a un descenso significativo de las complicaciones pulmonares postoperatorias. De acuerdo con los resultados de un estudio prospectivo de Warner *et al.*²⁰⁷ la reducción en las complicaciones era significativa cuando los pacientes abandonaban el hábito al menos 2 meses antes de la cirugía (57.1 frente a 14.5%). Mientras que los pacientes que habían dejado de fumar durante más de seis meses tenían índices similares que aquellos que nunca habían fumado (11.1% y 11.9%, respectivamente). Es llamativo que tan sólo un tercio (33%) de los fumadores activos presentaron complicaciones comparado con el 57.1% de los exfumadores de menos de 2 meses de abstinencia.

En un estudio retrospectivo¹⁸² basado en 2.587 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria aislada, los pacientes fueron estratificados en tres grupos: fumadores activos, exfumadores que habían cesado en el hábito hacía más de 4 semanas y nunca fumadores. Los autores encontraron una reducción significativa de complicaciones respiratorias con incidencias de 30.1%, 23.3% y 19.9% ($p < 0.001$) en el grupo de fumadores activos, exfumadores y nunca fumadores, respectivamente. Igualmente se observó una relación inversa respecto a los requerimientos de transfusión sanguínea con incidencias de 34.9%, 37.5% y 44.1%, respectivamente ($p = 0.002$). Se encontraron reducciones estadísticamente no significativas en cuanto a complicaciones neurológicas (7.2%, 6.1% y 5.2%, respectivamente, $p = 0.377$), complicaciones

infecciosas (9.5%, 8.9% y 7.6%, respectivamente, $p=0.459$) y re-admisiones en UCI (4.0%, 3.2% y 2.1% respectivamente, $p=0.163$). En este análisis, el tabaco no tenía efecto en la mortalidad hospitalaria de los pacientes.

Ngaage *et al.*¹⁴⁶ encontraron resultados similares en un estudio retrospectivo sobre una cohorte de 2.163 pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva estratificados en tres grupos: fumadores, exfumadores y nunca fumadores. Se encontraron reducciones significativas a favor de los grupos de no fumadores en términos de horas de estancia media en UCI (60 horas, 34 horas y 31 horas en fumadores, exfumadores y no fumadores, respectivamente, $p<0.005$), complicaciones respiratorias (29.5%, 14.7% y 13.6%, respectivamente, $p<0.002$) y media de horas de ventilación mecánica (16 horas, 7.9 horas y 8.3 horas, respectivamente, $p<0.012$).

Arabaci *et al.*²⁰⁸ estudiaron otros resultados como parámetros gasométricos y función pulmonar postoperatoria en un estudio prospectivo sobre 213 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria aislada. Los pacientes fueron estratificados en dos grupos: fumadores y no fumadores que habían dejado de fumar hace más de 20 años preoperatoriamente. La gasometría arterial postoperatoria mostró resultados significativamente superiores en los no fumadores en términos de presión parcial arterial de O_2 (PaO_2) (69.1 mmHg frente a 66.1mmHg, $p=0.0091$) y $PaCO_2$ (32.0mmHg frente a 38.6 mmHg, $p<0.0001$). Las pruebas de función pulmonar postoperatoria mostraron un incremento significativo en los no fumadores en término de capacidad vital (CV) (2.7 l frente a 2.3 l, $p<0.0001$), CVF (2.8 l frente a 2.4 l, $p<0.0001$), VEF₁ (2.1 l frente a 1.7 l, $p<0.0001$) e índice VEF₁/CVF (76% frente a 72.2%, $p=0.0110$). Encontraron también una reducción en las horas de intubación (14.1 horas frente a 19.9 horas, $p<0.0001$), días de estancia en UCI (2.4 días frente a 3.2 días, $p<0.0001$) y días de hospitalización (12.5 días frente a 14.1 días, $p<0.0013$) a favor de los no fumadores.

Los estudios en poblaciones de avanzada edad muestran el tabaco como un factor de riesgo independiente más consistente. En un análisis multivariante de pacientes mayores de 70 años sometidos a revascularización con injertos de arteria mamaria interna, He *et al.*²⁰⁹ encontraron que la historia tabáquica (activos y

exfumadores era comparado con nunca fumadores) era un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. El tabaquismo activo se asociaba con un incremento de la mortalidad pero esta observación no consiguió alcanzar significación estadística.

En un estudio de seguimiento²¹⁰, los análisis de grupos de edad avanzada identificaron el tabaco en el momento de la cirugía como un predictor de supervivencia a largo plazo. En un estudio retrospectivo de Jones *et al.*²¹⁰ sobre una cohorte de 1.108 pacientes fueron estratificados en fumadores activos y nunca fumadores. Además llevaron a cabo un análisis dividiendo a los pacientes por edad, estableciendo el punto de corte a los 70 años. No se encontraron diferencias en cuanto a la reducción de mortalidad hospitalaria en los nunca fumadores (2.3% frente a 4.3%, $p=0.067$). Sin embargo, hubo una reducción significativa de las complicaciones respiratorias en nunca fumadores (6.8% frente a 11%, $p=0.01$), readmisión en UCI (4.0% frente a 6.9%, $p=0.03$) e infección (22.0% frente a 31.8%, $p<0.001$). En el análisis por subgrupos de edad en los pacientes mayores de 70 años existía una reducción significativa en los no fumadores en términos de mortalidad (2.1% frente a 14.8%, $p<0.0001$), complicaciones respiratorias (8.2% frente a 19.8%, $p=0.0002$), readmisión en UCI (5.2% frente a 19.8%, $p=0.0002$), infección (23.8% frente a 44.4%, $p<0.0007$), necesidad de hemodiálisis o ultrafiltración (3.1% frente a 17.3%, $p<0.0001$), media de horas de ventilación mecánica (37.5 frente a 76.1, $p=0.026$) y estancia media en UCI (2.8 días frente a 6.2 días, $p=0.002$). El efecto acumulado del tabaco, parcialmente mediado por el desarrollo de EPOC, sería una buena explicación para este hecho. Además la población de cirugía cardíaca de edad avanzada con sus comorbilidades acompañantes puede sufrir los efectos lesivos del tabaco más profundamente. En la población que describen, el índice de complicaciones y de mortalidad operatoria se asocian con el incremento de la edad y del estatus tabáquico.

Respecto a la influencia del hábito tabáquico en pacientes sometidos a trasplante cardíaco, Sánchez-Lázaro *et al.*²¹² llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre una cohorte de 288 pacientes sometidos a trasplante cardíaco que fueron estratificados en tres grupos: fumadores, exfumadores, que habían dejado de fumar hace menos de un año preoperatoriamente y no fumadores que habían dejado de fumar

hacía más de una año preoperatoriamente. Encontraron una mejoría significativa en la supervivencia en los grupos de no-fumadores con índices de 81.63%, 92.11% y 89.57% en fumadores, exfumadores y no fumadores, respectivamente ($p=0.031$). Encontraron mejorías similares en términos de medias de horas de intubación (14.2, 33.4 y 17.9, respectivamente, $p=0.05$) y media de días de estancia en UCI (4.4, 7.9 y 4.84, respectivamente, $p=0.021$).

Por el contrario, otros estudios han rechazado el estado tabáquico como predictor de resultados: un estudio retrospectivo¹⁸³ encontró que el estado tabáquico en el momento de la intervención no tenía impacto en la morbilidad y mortalidad hospitalaria. Sin embargo, en este estudio, los pacientes fueron clasificados en fumadores activos y no fumadores. Considerando que los fumadores son más propensos a abandonar el hábito tabáquico durante el período previo de una intervención quirúrgica por una enfermedad relacionada con el tabaco, el grupo de no fumadores es probable que incluyera un amplio número de exfumadores recientes.

1.6.2 Cese del hábito tabáquico en Cirugía Torácica

Baser *et al.*²¹³ evaluaron en 2006 el efecto del tabaco ya consumido y de la actitud de los pacientes que acuden para valorar la resecabilidad de su tumor respecto al hábito tabáquico. Un 45% de ellos eran fumadores en ese momento (sólo la mitad lo dejaron al conocer el diagnóstico), un 48% eran exfumadores y un 7% nunca había fumado. No se hallaron diferencias en cuanto a la supervivencia, pero independientemente de la edad, sexo, raza, tipo de tratamiento y comorbilidades, sí se evidenció una mejoría estadísticamente significativa en el *performance status* (PS) de los pacientes que habían dejado de fumar al conocer que padecían cáncer de pulmón respecto a los que continuaron con el hábito. De esta manera, a los 6 meses de seguimiento tras el diagnóstico, el PS de los que habían abandonado el tabaco había mejorado en el 77.2% de ellos, mientras que en ese mismo período de tiempo, más de la mitad de los que seguían fumando (57%) tenían un PS peor. A los 12 meses de seguimiento las diferencias se hacían aún más patentes, en el grupo de fumadores el

65% de los pacientes mostraba un empeoramiento de su PS frente a sólo un 31% en el grupo de los no fumadores.

Dejar de fumar después del diagnóstico de cáncer de pulmón en estadio precoz mejora el pronóstico, según lo publicado en una reciente revisión sistemática de la literatura²¹⁴. Ya sólo por este motivo, los pacientes con indicación de resección quirúrgica deben ser animados a dejar de fumar y a someterse a las intervenciones necesarias para conseguirlo, teniendo especialmente en cuenta que aquellos que han abandonado el hábito tabáquico antes de la operación tienen más probabilidad de dejar de fumar definitivamente que los que lo hacen después de la cirugía²¹⁵. Además, se ha demostrado que el cese del hábito tabáquico mejora la calidad de vida después de la cirugía de resección pulmonar²¹⁶.

Varios estudios han demostrado la relación entre el consumo de tabaco y la ocurrencia de complicaciones postoperatorias tras resección pulmonar, sin embargo el tiempo de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía y su impacto en la ocurrencia de complicaciones permanece sin aclarar.

Algunos estudios han evaluado la relación de complicaciones pulmonares postoperatorias (CPPs) con el tiempo de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía de resección pulmonar. Así, un estudio retrospectivo de Mason et al.²¹⁷ evaluaron el efecto del cese del hábito tabáquico en resecciones pulmonares por cáncer de pulmón en 7.990 pacientes, concluyeron que el riesgo de complicaciones y de muerte hospitalaria disminuía a mayor intervalo de tiempo de cese del hábito. Aunque no encontraron un intervalo óptimo de cese con esos datos. La mortalidad hospitalaria de la serie fue de 1.4%, pero fue de 1.5% en los pacientes con antecedentes de tabaquismo frente al 0.39% en los que no presentaban dicho antecedente. Comparado con el último, las *odds ratio* de riesgo ajustadas fueron 3.5 ($p= 0.03$), 4.6 ($p=0.03$), 2.6 ($p=0.7$) y 2.5 ($p=0.11$) para aquellos cuyo período de abstinencia tabáquica fue categorizada como fumador activo, exfumador de entre 14 días y un mes, exfumador de 1-2 meses, o exfumador de más de 12 meses preoperatoriamente, respectivamente. La prevalencia de complicaciones pulmonares mayores fue de 5.7% en la serie global, pero alcanzó el 6.2%

en pacientes que con historia tabáquica frente al 2.5% en los pacientes nunca fumadores. Comparado con el último, las *odds ratio* de riesgo ajustado fueron 1.8 ($p=0.03$), 1.62 ($p=0.14$), 1.51 ($p=0.20$) y 1.20 ($p=0.3$) para aquellos pacientes cuyo tiempo de abstinencia tabáquica se había categorizado previamente. Concluyeron que los riesgos de muerte hospitalaria y las complicaciones pulmonares, después de una resección de por cáncer de pulmón, se incrementan si se fumaba hasta el momento de la intervención y se mitigan lentamente si habían abandonado el hábito tabáquico antes de la intervención, aunque existen otros trabajos donde no se encuentran diferencias tan claras.

Nakagawa *et al.*²¹⁸ estudiaron 288 pacientes sometidos a resecciones pulmonares y encontraron que, efectivamente, el cese del hábito tabáquico antes de la cirugía disminuía el riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias y que eran necesarias al menos cuatro semanas de abstinencia tabáquica para objetivar esa reducción. La incidencia de CPPs entre los fumadores activos y los exfumadores recientes (entre 2-4 semanas) fue de 43.6% y 53.8%, respectivamente, ambas incidencias fueron mayores que la encontrada en nunca fumadores (23.9%; $p<0.05$). La incidencia de CPPs disminuía gradualmente en pacientes con período libre de tabaco de 5 a 8 semanas o más. Además concluían que la incidencia de CPPs en pacientes con un período libre de tabaco de unas 9-12 semanas o más se aproximaba a la incidencia de CPPs del grupo de no fumadores. Después de controlar el sexo, la edad, las pruebas de función respiratorias y la duración de la cirugía, las *odds ratios* de desarrollo de CPPs en fumadores activos, exfumadores recientes y exfumadores de más de 4 semanas en comparación con nunca fumadores fue de 2.09 (IC 95%: 0.83-5.25), 2.44 (IC 95%: 0.67-8.89) y 1.03 (IC95%: 0.47-2.26), respectivamente. Los autores concluían que era necesario un período de al menos 4 semanas de abstinencia tabáquica para reducir la incidencia de CPPs.

Shimuzo *et al.*¹⁸⁷ llevaron a cabo una revisión retrospectiva de los informes de 194 pacientes para explorar la influencia del humo del tabaco en las complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer de pulmón. Los pacientes fumadores, tenían más complicaciones respiratorias preoperatorias, menor VEF_1/CVF , tumores más

grandes y presentaban más carcinomas escamosos comparados con los no fumadores. El análisis univariante demostró que el sexo, la edad y la historia tabáquica eran factores de riesgo independiente para las complicaciones postoperatorias; sin embargo, el análisis multivariante reveló que estos factores incluyendo el hábito tabáquico no era factores independientes. Los fumadores fueron estratificados dependiendo de su hábito tabáquico en el momento de la cirugía o su índice tabáquico y en comparación con los no fumadores, los fumadores no presentaron un mayor índice de complicaciones pulmonares postoperatorias. Además, el estudio no encontró diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre los distintos grupos de fumadores ($p=0.65$).

Vaporciyan *et al.*²¹⁹ evaluaron las complicaciones pulmonares (Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) y neumonía después de neumonectomía y llegaron a la conclusión de que pacientes que fumaban durante el mes previo de la cirugía tenían un mayor riesgo de complicaciones. El análisis multivariante mostró que solo el tiempo de cese del hábito tabáquico (un mes o antes de la cirugía) era un predictor significativo de complicación pulmonar mayor. También encontraron que la mortalidad tras la neumonectomía aumentaba significativamente con el desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias. La ocurrencia de una complicación pulmonar mayor aumentaba el índice de mortalidad de 2.1% hasta 39.3% ($p<0.001$).

Sin embargo, en 2005 Barrera *et al.*¹⁸⁸ basándose en un estudio prospectivo, concluyeron que en pacientes sometidos a toracotomía por cáncer pulmonar primario o metastásico no existían diferencias en cuanto a la ocurrencia de CPPs entre fumadores activos, exfumadores con tiempo de cese del hábito tabáquico inferior a 2 meses y exfumadores con tiempo de cese del hábito superior a 2 meses. Encontraron CPPs en 8%, 19%, 23% y 23% en nunca fumadores, exfumadores de más de 2 meses de duración, exfumadores de menos de dos meses y fumadores activos, respectivamente, con una diferencia significativa entre los nunca fumadores y el resto de fumadores ($p=0.03$), pero sin encontrar diferencias entre los grupos de fumadores ($p=0.76$). El riesgo de neumonía era significativamente menor en los nunca fumadores (3%) comparado con los grupos de fumadores (media, 11% $p<0.05$), sin diferencias detectadas entre los subgrupos de fumadores ($p=0.17$). Comparando los exfumadores recientes y los fumadores activos,

no se detectaron diferencias en cuanto a CPPs o neumonía ($p=0.67$). Los factores de riesgo independientes para la ocurrencia de complicaciones pulmonares fueron la baja difusión de monóxido de carbono (DLCO) y el tumor primario pulmonar frente a la enfermedad metastásica. Entre los fumadores, el bajo DLCO_{ppo} y la historia tabáquica de más de 60 paquetes/año fueron asociados de manera independiente con la ocurrencia de complicaciones pulmonares.

Igualmente Groth *et al.*²²⁰ revisaron retrospectivamente 121 pacientes sometidos a resecciones por Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) y concluyeron que el tiempo de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía no afectaba significativamente a la aparición de CPPs ni a los test de función respiratoria un año después de la intervención.

Sardari *et al.*²²¹ han evaluado el valor pronóstico del estatus tabáquico junto con otros factores clínico-patológicos en la supervivencia en pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón. Encontraron que la edad avanzada ($p=0.011$), la presencia de metástasis linfáticas ($p<0.001$) y el tabaquismo activo ($p=0.001$) eran factores independientes de mal pronóstico. Por el contrario, los pacientes no fumadores (RR: 0.447, IC 95%: 0.206-0.970; $p = 0.042$), exfumadores (RR: 0.543, IC 95%: 0.350-0.843; $p = 0.006$) y exfumadores recientes (RR: 0.340, IC 95%: 0.164-0.705; $p = 0.004$) presentaban un pronóstico significativamente mejor que los fumadores activo (grupo de referencia).

Los resultados a largo plazo han sido evaluados por Sawabata *et al.*²²² que encontraron que el tabaquismo activo constituía un factor pronóstico adverso en pacientes sometidos a resección pulmonar por CPNM tras llevar a cabo una revisión multicéntrica en la que incluyeron 169 pacientes. La supervivencia a cinco años se veía reducida en los pacientes que eran fumadores activos cuando eran comparados con exfumadores y no fumadores. Sin embargo, las diferencias en supervivencia eran solo significativas entre los fumadores activos y los no fumadores ($p=0.02$), sugiriendo que el intervalo de cese del hábito tabáquico no influye en la supervivencia a largo plazo. La supervivencia a cinco años era del 91% en pacientes que nunca habían fumado, 88% en

exfumadores y 72% en fumadores activos.

1.6.3 Coste efectividad de los programas de cese del hábito tabáquico

De acuerdo con una revisión Cochrane²²³ basada en varios estudios randomizados existe evidencia de que las intervenciones preoperatorias sobre el tabaquismo proporcionan un apoyo conductual al paciente y de que las terapias sustitutivas de las nicotina incrementan el cese del hábito a corto plazo, hecho que puede reducir la morbilidad postoperatoria.

Un estudio con vareniclina administrada poco antes de la cirugía ha mostrado un beneficio en el cese del hábito a largo plazo, sin embargo no se detectó un efecto en la abstinencia temprana o en las complicaciones postoperatorias. La intensidad de la intervención preoperatoria óptima permanece sin aclarar. Basándonos en comparaciones indirectas y en la evidencia arrojada por dos pequeños estudios, podemos afirmar que las intervenciones que comienzan entre 4 y 8 semanas antes de la cirugía y que incluyen una terapia semanal y el uso de terapias sustitutivas de la nicotina tienen una mayor probabilidad de producir un impacto en las complicaciones postoperatorias y en el cese del hábito a largo plazo.

El coste efectividad de estos programas ha sido demostrado en los resultados quirúrgicos y puede ser aplicable a la mayoría de las cohortes quirúrgicas, especialmente a aquellas con alto riesgo de complicaciones perioperatorias relacionadas con el tabaco.

Slatore *et al.*²²⁴ evaluaron el coste efectividad de un programa de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía por cáncer de pulmón, el estudio incluyó el coste y la efectividad del programa de cese del hábito tabáquico, el coste y la incidencia de complicaciones perioperatorias, mortalidad postoperatoria y la utilidad medida en años de vida ajustados por calidad (QALY). Los autores concluyeron que el programa era coste efectivo tanto al año como a los 5 años de la cirugía con coste/QALY y coste/año de vida de 16.415 y 45.629 dólares al año de la cirugía y 2.609 y 2.703 dólares a los 5 años, respectivamente. Resultados similares encontraron Mani *et al.*²²⁵ en relación con la

intervención sobre el tabaquismo en pacientes con aneurismas de aorta abdominal pequeños; la intervención es coste efectiva e incrementa la supervivencia a largo plazo y disminuye la necesidad de reparación del aneurisma.

En pacientes exfumadores, tras el primer año después de dejar de fumar, se ha comprobado un aumento de la productividad laboral de un 4,5%, respecto a los trabajadores que continúan fumando y que va aumentando con el tiempo hacia valores observados en los trabajadores no fumadores²²⁶.

Las investigaciones sobre los beneficios de la cesación tabáquica en el adulto deben tener en cuenta el periodo de abstinencia porque muchos fumadores lo dejan cuando están enfermos y eso puede suponer un sesgo para estudiar la tendencia en los costes sanitarios después del abandono. El estudio de Kahendeet *al.*²²⁷ reveló que los exfumadores de menos de 3 años tenían 46% más gasto de hospitalización, los de 3-15 años un 22% y a partir de los 15 años el coste era similar al de los que nunca fumaron. También en el estudio de Wagner se observó que los exfumadores pueden generar más gasto sanitario que los no fumadores en los primeros 4 años después de la cesación²²⁸.

Aunque los mecanismos no siempre sean bien conocidos, en la actualidad disponemos de información bastante precisa sobre los daños que fumar produce en el organismo, no sólo a nivel pulmonar. Ya que la mayoría de los pacientes que van a someterse a una resección pulmonar son o han sido fumadores, cobra especial importancia valorar en ellos el alcance real y global de las consecuencias de su hábito. Una exhaustiva valoración anestésica y quirúrgica previas a la intervención serán fundamentales para detectar precozmente patologías aún no conocidas y tratar adecuadamente las ya diagnosticadas. Además, es recomendable la promoción de hábitos de vida saludables como el abandono del hábito tabáquico o la moderación del consumo de alcohol previa a la intervención. Todo ello con el objetivo de optimizar el estado del paciente y así disminuir el riesgo de complicaciones perioperatorias.

Sin embargo, continúa siendo difícil precisar cuál es el efecto del cese del hábito tabáquico en la ocurrencia de complicaciones postoperatorias. Como consecuencia, nos es imposible establecer una recomendación clara para los pacientes fumadores que van

a ser sometidos a una intervención quirúrgica sobre cuál debería ser la duración óptima del período de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía.

De los datos presentados anteriormente, se puede concluir que no existen en la literatura evidencias sobre la necesidad de posponer el tratamiento quirúrgico en pacientes fumadores activos pendientes de cirugía de resección pulmonar para obtener el cese del hábito tabáquico.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes sometidos a lobectomía pulmonar en situación de tabaquismo activo tienen más riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias que aquellos que han dejado de fumar recientemente (entre 1 y 16 semanas) antes del procedimiento.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Evaluar en una serie de pacientes sometidos a lobectomía pulmonar si el tabaquismo activo en el momento de la cirugía se asocia con un incremento del riesgo de CPPs comparado con el cese reciente del hábito tabáquico (entre 1 y 16 semanas antes de la intervención).

3.2 Objetivos específicos

1. Calcular la prevalencia de pacientes con hábito tabáquico activo sometidos a lobectomía pulmonar en nuestra institución.
2. Calcular la prevalencia de pacientes exfumadores recientes que han abandonado el hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de ser sometidos a lobectomía pulmonar en nuestra institución.
3. Calcular la mortalidad en pacientes con hábito tabáquico activo o exfumadores recientes que han abandonado el hábito hasta 16 semanas antes de ser sometidos a lobectomía pulmonar en nuestra institución.
4. Calcular la prevalencia de CPPs en pacientes con hábito tabáquico activo sometidos a lobectomía pulmonar en nuestra institución.
5. Calcular la prevalencia de CPPs en pacientes exfumadores con cese del hábito tabáquico de entre 1 y 16 semanas previo a la intervención quirúrgica sometidos a lobectomía pulmonar en nuestra institución.

MÉTODO DE TRABAJO

4. MÉTODO DE TRABAJO

4.1 Población de estudio

Se han incluido para estudio los registros de todos los pacientes intervenidos de forma programada en la Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca, a los que se les ha realizado, como procedimiento principal, una resección pulmonar mayor entre Enero de 1994 hasta Mayo de 2015.

4.1.1 Evaluación preoperatoria

Todos los pacientes fueron evaluados mediante una completa exploración física y un estudio preoperatorio rutinario que incluía analítica completa con hemograma y bioquímica, electrocardiograma y radiografía de tórax. Se realizaron pruebas diagnósticas preoperatorias adicionales tales como TAC tóraco-abdominal y broncoscopia cuando los hallazgos clínicos, analíticos y radiográficos sugerían que era necesario.

Durante todo el período de tiempo que abarca el estudio se han mantenido criterios uniformes de operabilidad siguiendo lo establecido por las guías de práctica clínica de la European Respiratory Society y la European Society of Thoracic Surgeons (ERS/ESTS)¹⁴³ y de la American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁴⁴.

En todos los pacientes se llevó a cabo una evaluación del riesgo cardiológico y en el caso de presentar antecedentes de enfermedad cardiovascular previa o sospecha de enfermedad actual fueron remitidos a cardiología para una optimización de su patología y una adecuación del tratamiento. A partir de la publicación en 2009 y 2010 de las escalas de riesgo RCRI (Revised Cardiac Risk Index)¹⁴⁴ y ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index)¹³⁹ el riesgo cardiológico fue evaluado en base a diferentes factores a los que se les asignó una puntuación (valores de creatinina sérica >2mg/dl, enfermedad cerebrovascular previa, enfermedad coronaria previa y necesidad de neumonectomía) y estratificados dependiendo del riesgo de complicaciones cardiológicas. En caso de ser

necesaria una intervención coronaria (implante de stent o cirugía de by-pass aorto-coronario) la cirugía de resección pulmonar fue pospuesta durante al menos 6 semanas.

Se realizaron pruebas de función respiratoria a todos los pacientes. En el presente estudio se han revisado sólo los porcentajes de VEF₁ de acuerdo con edad, sexo y altura del paciente. Aunque en este momento la medición de la DLCO es obligatoria en todos nuestros pacientes antes de una resección pulmonar anatómica, no era así al inicio del período de estudio. Por esa razón, los valores de DLCO no han sido incluidos en esta investigación. No se llevó a cabo ninguna resección pulmonar anatómica en aquellos pacientes con VEF₁ppo<30% y/o DLCOppo<30% y consumo de oxígeno VO₂max < 10 ml/kg/min¹⁴³.

Todos los pacientes fueron tratados por el mismo equipo multidisciplinar, constituido por un grupo fijo de 4 cirujanos torácicos, 4 anestesiólogos, 3 enfermeros quirúrgicos y un fisioterapeuta.

4.1.2 Manejo perioperatorio

El manejo perioperatorio de los pacientes fue uniforme en todos los casos a lo largo del período de estudio como ya se ha descrito previamente²²⁹.

Todos los casos fueron anestesiados y operados o bajo la supervisión del mismo equipo de anestesistas cardio-torácicos y cirujanos torácicos, respectivamente.

El régimen preoperatorio de antibióticos consistió en una única dosis de Cefuroxima 1.500mg o Vancomicina 1 g en caso de alergia que era repetida a las 6 horas si la cirugía aún estaba en curso.

Los pacientes fueron extubados en quirófano y permanecieron en la Unidad de Reanimación durante 6 horas, antes de ser trasladados a la planta de hospitalización.

La analgesia postoperatoria se mantuvo mediante una perfusión continua de ropivacaína y fentanilo a través de una catéter epidural colocado en quirófano en el momento previo a la intervención quirúrgica y que se mantuvo durante las primeras 72 horas tras la cirugía asociado a paracetamol oral y fármacos antiinflamatorios no esteroideos que se mantuvieron tras el alta del paciente.

Todos los pacientes fueron sometidos a planes de cuidado estandarizados a lo largo del tratamiento postoperatorio e incluidos en el programa de fisioterapia intensiva²³⁰ instaurado en 2002 en nuestro Servicio. La fisioterapia se iniciaba el día antes de la cirugía y continuaba hasta el alta hospitalaria del paciente. Básicamente, los pacientes recibían instrucciones durante el ejercicio supervisado en la bicicleta ergométrica con objeto de obtener una tos productiva y de llevar a cabo maniobras inspiratorias efectivas. Además, se les enseñaba a realizar ejercicios de miembros superiores e inferiores para favorecer la movilidad del hombro ipsilateral a la cirugía. Finalmente, los pacientes realizaban ejercicio aeróbico supervisado en bicicleta ergométrica diariamente y no supervisado caminando a intervalos regulares.

4.1.3 Fuentes de información

Toda la información acerca de las variables seleccionadas para el estudio se ha extraído de una base de datos en Excel, en la que se recogen, de forma prospectiva y se registran en tiempo real, una serie de variables demográficas y clínicas de cada paciente. Dicha base de datos se encuentra vinculada al archivo informatizado en Word de los informes de alta hospitalaria.

En la base de datos se recogen, codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª Edición, Modificación Clínica), los diagnósticos y procedimientos quirúrgicos de cada paciente.

Toda la información se ha registrado, por tanto, de forma prospectiva.

La información registrada para cada paciente intervenido en la Unidad fue revisada exhaustivamente por un miembro del Servicio antes de aceptar los datos como

definitivos para la base de datos. Una vez extraídos los datos necesarios para este trabajo, se procedió a depurar y revisar los valores anormales, si era preciso acudiendo a la historia clínica unificada de cada paciente. Finalmente, se revisaron nuevamente todos los datos para disminuir al máximo la posibilidad de error en la tabulación.

4.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de tipo casos y controles emparejados mediante un método de *propensity score*.

4.3 Variables analizadas

4.3.1 Variable dependiente

La variable dependiente analizada ha sido la ocurrencia de CPPs. No se han estudiado las complicaciones técnicas salvo en aquellos casos en los que, dichas complicaciones hayan motivado otras respiratorias. El plazo para considerar una complicación como postoperatoria ha sido hasta el alta hospitalaria del paciente.

Las definiciones para cada tipo de complicación postoperatoria fueron establecidas según los criterios y evidencias disponibles en cada momento del período de estudio y todos los efectos adversos fueron registrados al alta del paciente.

En el presente estudio, se han incluido como complicaciones pulmonares postoperatorias las siguientes:

- a. Atelectasia pulmonar: colapso pulmonar que precisa de la realización de una broncoscopia para su resolución.
- b. Neumonía²³¹: definida de acuerdo con la guía de la American Thoracic Society²³² y con los últimos criterios del Centers for Disease Control and Prevention (CDC)²³³: dos o más radiografías seriadas con al menos uno de los siguientes hallazgos:

1. infiltrado nuevo o progresivo y persistente;
2. consolidación;
3. cavitación;

y al menos uno de los siguientes datos clínicos:

1. fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) sin otra posible causa;
2. leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) o leucocitosis ($\geq 12.000/\text{mm}^3$);
3. para adultos de ≥ 70 años, estado mental alterado sin otra causa reconocible;

y al menos dos de los siguientes criterios:

1. aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo o incremento de las secreciones respiratorias o incremento de las necesidades de aspiración;
2. aparición o empeoramiento de la tos o disnea o taquipnea;
3. estertores o sonidos respiratorios bronquiales.

Además de empeoramiento de intercambio gaseoso (desaturación de O_2 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$), incremento de las necesidades de oxígeno o incremento de las demandas del respirador.

4.3.2 Variable independiente

La variable independiente incluida en el análisis fue el estatus tabáquico.

Se incluyeron en el grupo de casos los pacientes que fumaban activamente en el momento de la cirugía o durante la semana previa a la intervención y en el grupo control de exfumadores recientes los pacientes que habían abandonado el hábito entre 1 y 16 semanas previas a la cirugía.

4.3.3 Otras variables

a) Continúas:

1. Edad: es la edad de los pacientes en el momento de la cirugía.
2. Índice de masa corporal: se ha calculado dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros. Los datos de peso y talla corresponden a los valores que presentaba el paciente al ser ingresado para la cirugía.
3. VEF₁%: medido en la mejor situación respiratoria posible del paciente del paciente, es decir, con tratamiento broncodilatador optimizado, si lo precisa. Es el valor correspondiente al porcentaje del VEF₁ teórico para cada paciente calculado a partir de la fórmula recomendada por la European Respiratory Society¹⁴³.

Para pacientes de sexo masculino:

$$VEF_1 = [4.30 \times \text{altura}] - [0.029 \times \text{edad}] - 2.49$$

Para pacientes de sexo femenino:

$$VEF_1 = [3.95 \times \text{altura}] - [0.025 \times \text{edad}] - 2.60$$

4. VEF₁/CVF: cociente entre el VEF₁ y la CVF, medidos en la espirometría.
5. Cese del hábito tabáquico: tiempo medio, en meses, de cese del hábito tabáquico previo a la intervención en el grupo control.

b) Cualitativas binarias:

1. Sexo: 1) hombre; 0) mujer.
2. Tipo de abordaje: 1) VATS; 0) toracotomía.
3. Diagnóstico de CPNM: 1) resección pulmonar por cáncer de pulmón; 0) resección pulmonar por otros diagnósticos.

4. Mortalidad: 1) sí; 0) no.

4.4 Análisis estadístico

- a. Estudio descriptivo de las variables continuas y categóricas en la serie global y en casos y controles.
- b. Análisis descriptivo de las CPPs de la totalidad de la serie.
- c. Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles. Reordenación en tablas de contingencia 2 x 2 y cálculo de la *odds ratio* de las CPPs para un intervalo de confianza del 95%.
- d. Emparejamiento por *propensity score*. La influencia de las variables relacionadas con la ocurrencia de CPPs fue controlada, en ambos grupos de pacientes, mediante el emparejamiento.
- e. Las variables empleadas para el emparejamiento fueron las siguientes: edad, IMC, VEF₁%, VEF₁/CVF, tipo de abordaje y diagnóstico de CPNM. Se utilizó el emparejamiento por el método del vecino más cercano 1:1 sin sustitución.
- f. Análisis descriptivo de las CPPs para la población emparejada. Reordenación en tablas de contingencia 2 x 2 y cálculo de la *odds ratio* de las CPPs para un intervalo de confianza del 95%. Utilización de un test de χ^2 para estimar la probabilidad de que estas diferencias fueran debidas al estatus tabáquico.
- g. Paquetes estadísticos utilizados: Todos cálculos y tablas se llevaron a cabo usando Stata/IC 15 (StataCorp, Texas, USA). El emparejamiento por *propensity score* se llevó a cabo mediante el Leuven and Sianesy Psmatch2 routine for Stata (<http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/p/psmatch2.ado>).

4.5 Consideraciones éticas

Los datos de los pacientes han sido manejados de forma anónima de forma que no fuera posible identificar a los sujetos del estudio y evitar así problemas de confidencialidad.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Población estudiada

Se han reunido un total de 2.139 pacientes consecutivos sometidos a resección pulmonar anatómica por cualquier indicación en nuestra institución entre Enero de 1994 y Mayo de 2015.

De los 2.139 pacientes, se excluyeron 576 pacientes sometidos a neumonectomía (300 pacientes), bilobectomía (140 pacientes) y segmentectomía reglada (111 pacientes).

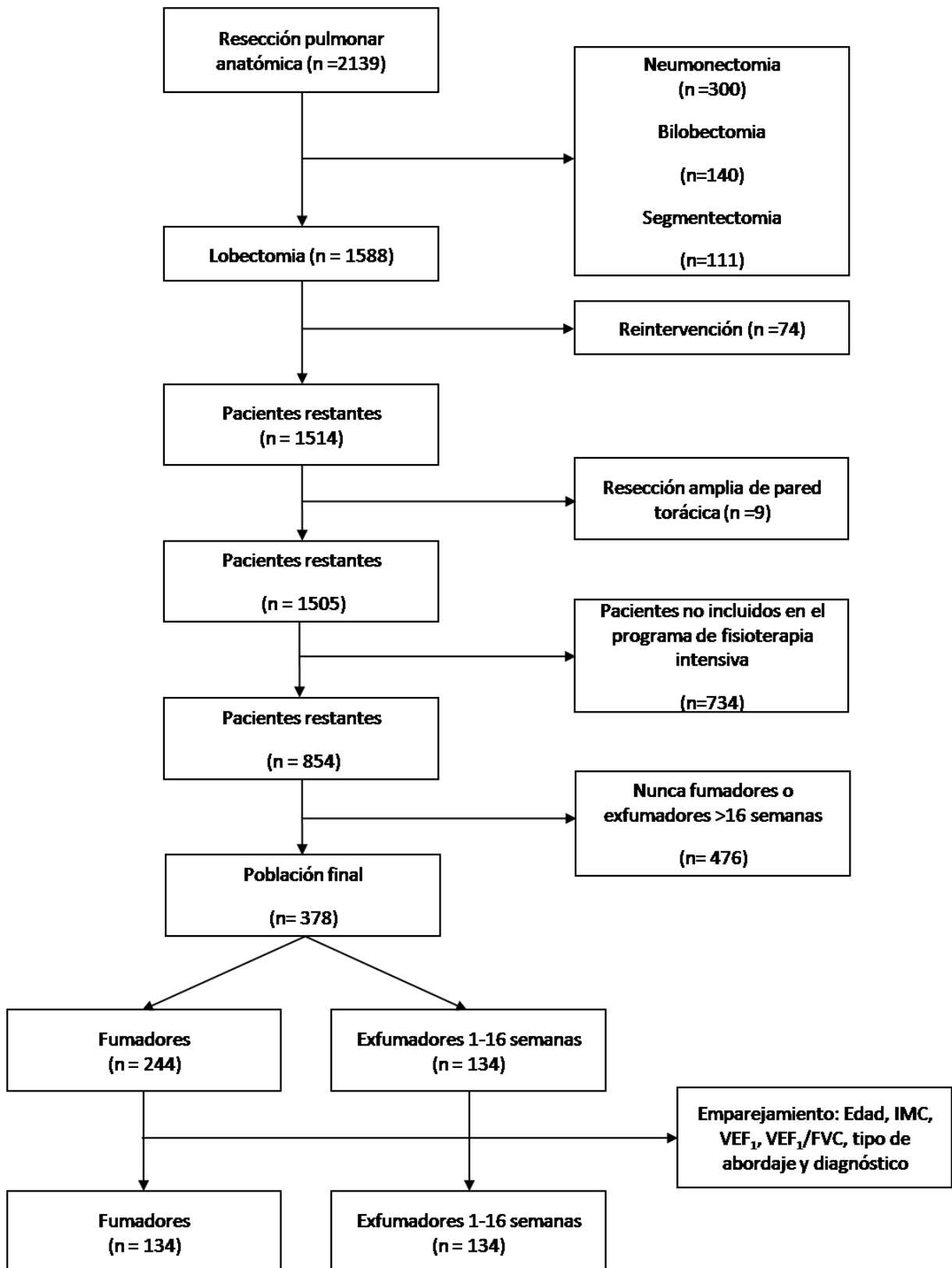
De los 1.588 restantes, 74 fueron excluidos debido a que tuvieron que ser reintervenidos en el postoperatorio inmediato. Adicionalmente, se excluyeron 9 pacientes que precisaron una resección amplia de la pared costal con reconstrucción de la misma.

Tampoco fueron incluidos en el análisis, 734 pacientes sometidos a intervención quirúrgica antes de la implementación del actual programa de fisioterapia intensiva en nuestro centro (Noviembre de 2002) puesto que el manejo perioperatorio difería del recibido por los paciente intervenidos posteriormente.

De los 854 pacientes restantes, 476 nunca habían fumado o referían un cese del hábito tabáquico superior a 16 semanas, por lo que también fueron excluidos del análisis. La serie final incluyó un total de 378 pacientes.

Se consideraron casos aquellos pacientes fumadores activos en el momento de la cirugía o durante la semana previa a la intervención (244 pacientes). Se consideraron controles aquellos pacientes que referían un cese del hábito tabáquico de entre 1 y 16 semanas previas a la cirugía (134 pacientes).

Figura 1. Criterios de inclusión. Diagrama de flujo CONSORT.



5.2 Análisis descriptivo de las variables continuas y categóricas en la serie global y en casos y controles

Una vez excluidos los pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, se analizaron 378 pacientes.

5.2.1 Variables continuas analizadas

Todas las variables analizadas presentaban una distribución normal, excepto el VEF_1/CVF .

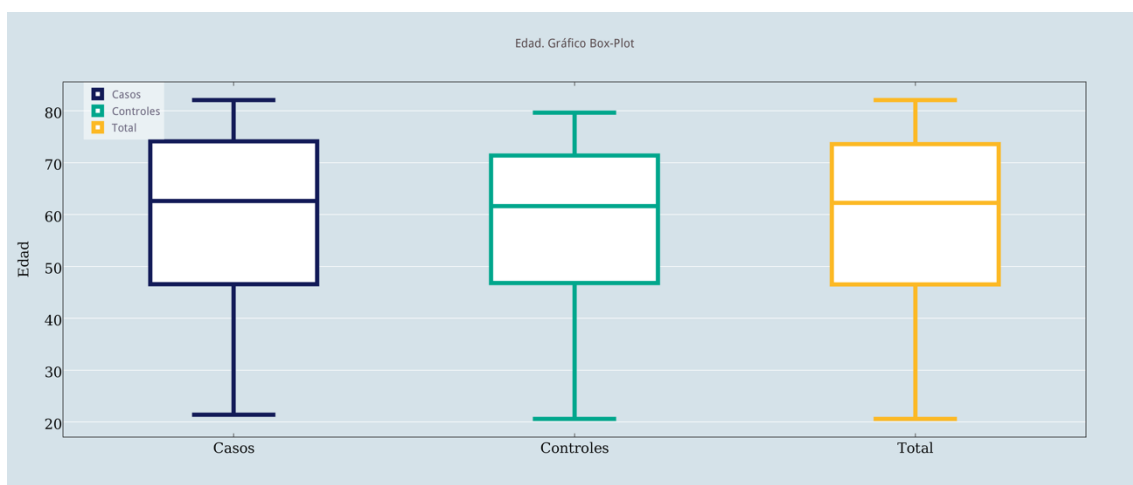
5.2.1.1 EDAD

Tabla I. Edad media de los pacientes de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	Edad (años) (media±ds)
Fumadores (Casos) n=244	62.70±10.60
Exfumadores (Controles) n=134	61.42±9.62
Serie total n=378	62.24±10.27

Ds: desviación estándar

Gráfico I. Box-Plot de la edad de los pacientes de la serie total y de cada grupo.



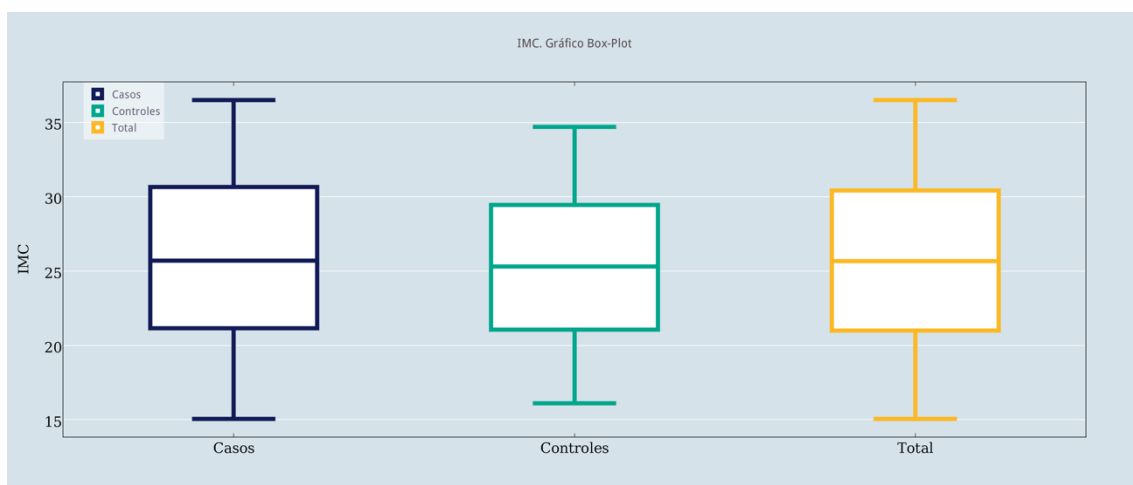
5.2.1.2 IMC

Tabla II. IMC medio de los pacientes de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	IMC (media±ds)
Fumadores (Casos) n=244	26.18±4.21
Exfumadores (Controles) n=134	25.25±3.81
Serie total n=378	25.85±4.09

Ds: desviación estándar

Gráfico II. Box-Plot del IMC de los pacientes de la serie total y de cada grupo.



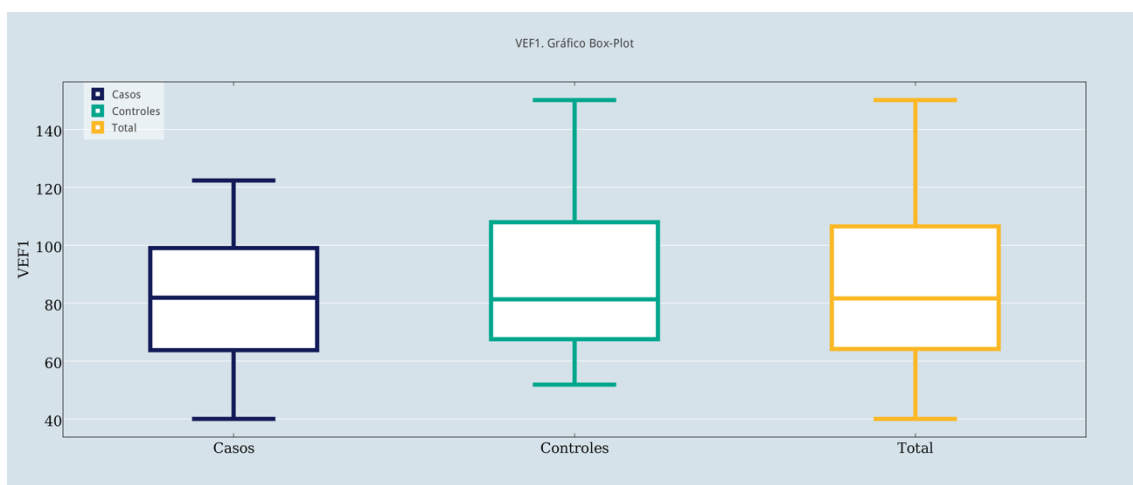
5.2.1.3 VEF₁

Tabla III. VEF₁ medio de los pacientes de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	VEF ₁ (media±ds)
Fumadores (Casos) n=244	81.69%±15.84
Exfumadores (Controles) n=134	83.35%±14.90%
Serie total n=378	82.28%±15.52%

Ds: desviación estándar

Gráfico III. Box-Plot del VEF₁ de los pacientes de la serie total y de cada grupo.



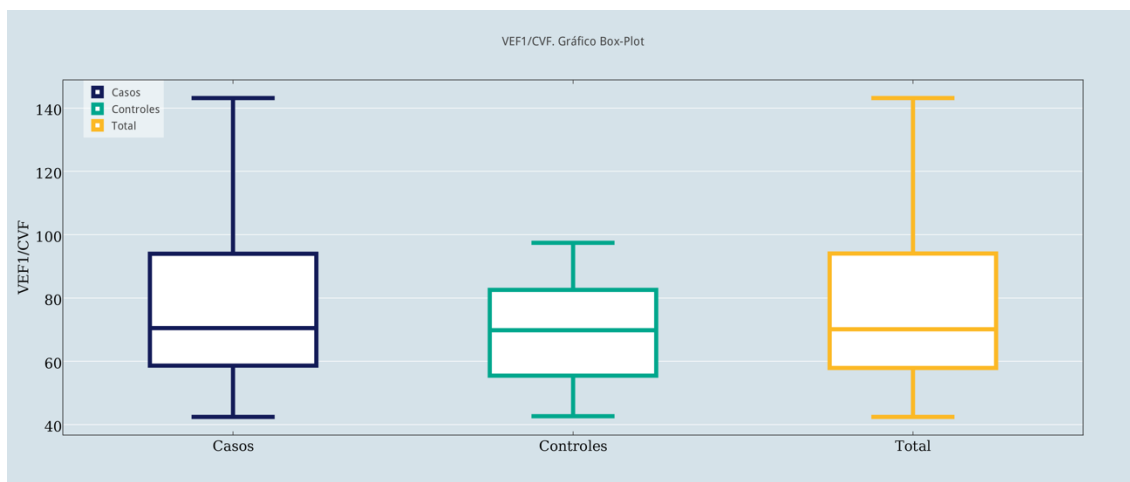
5.2.1.4 VEF₁/CVF

Tabla IV. Mediana de VEF₁/CVF de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	VEF ₁ /CVF (mediana; RI)
Fumadores (Casos) n=244	70.51% (64%-77.57%)
Exfumadores (Controles) n=134	69.84% (59.75%-77.62%)
Serie total n=378	70.11% (63.03%-77.62%)

RI: rango intercuartílico

Gráfico IV. Box-Plot del VEF₁/CVF de los pacientes de la serie total y de cada grupo.



5.2.1.5 CESE DEL HÁBITO TABÁQUICO

En el grupo de controles, el tiempo medio de cese del hábito tabáquico fue de: 2.07 ± 0.98 meses.

5.2.2 Variables categóricas analizadas

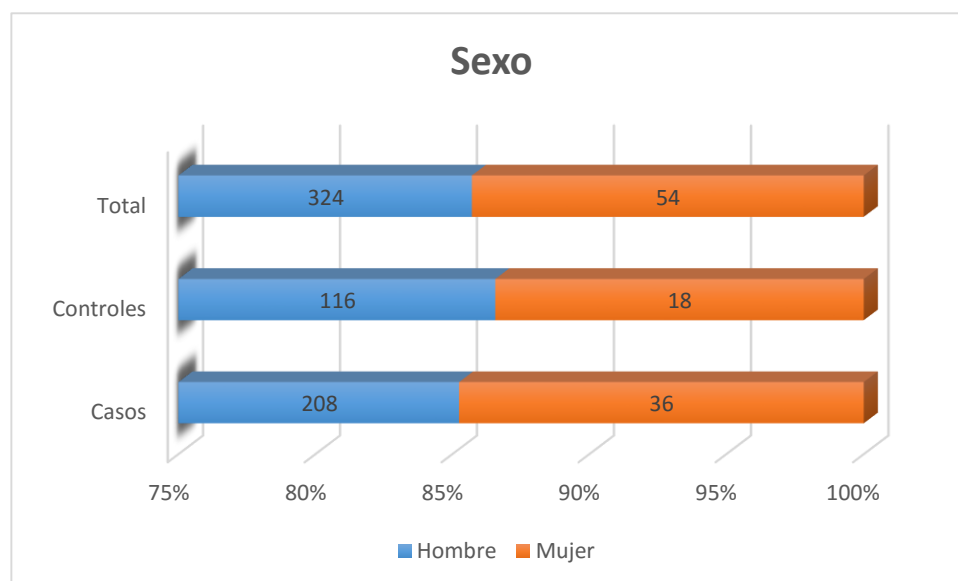
Entre las variables categóricas analizadas se incluyeron el sexo, el tipo de abordaje, el diagnóstico y la mortalidad. Los resultados del análisis se expresan en las tablas V a VII.

5.2.2.1 SEXO

Tabla V. Distribución por sexos de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	Hombre (%)	Mujer (%)
Fumadores (Casos) n=244	208 (85.25%)	36 (14.75%)
Exfumadores (Controles) n=134	116 (86.57%)	18 (13.43%)
Serie total n=378	324 (85.71%)	54 (14.29%)

Gráfico V. Distribución por sexos de la serie total y de cada grupo.



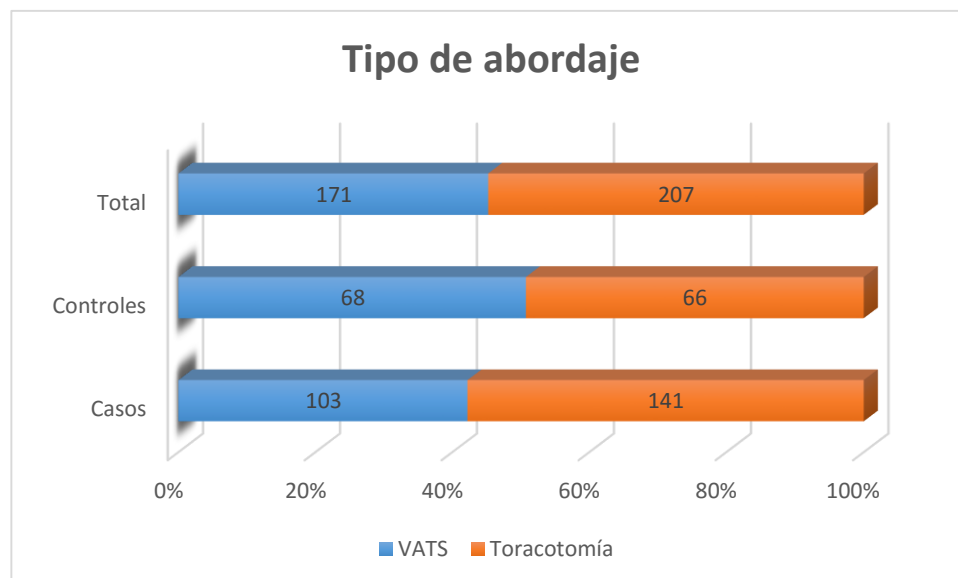
5.2.2.2 TIPO DE ABORDAJE

Tabla VI. Distribución por tipo de abordaje de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	VATS (%)	Toracotomía (%)
Fumadores (Casos) n=244	103 (42.21%)	141 (57.79%)
Exfumadores (Controles) n=134	68 (50.75%)	66 (49.25%)
Serie total n=378	171 (45.24%)	207 (54.76%)

VATS: Cirugía video asistida

Gráfico VI. Distribución por tipo de abordaje de la serie total y de cada grupo.



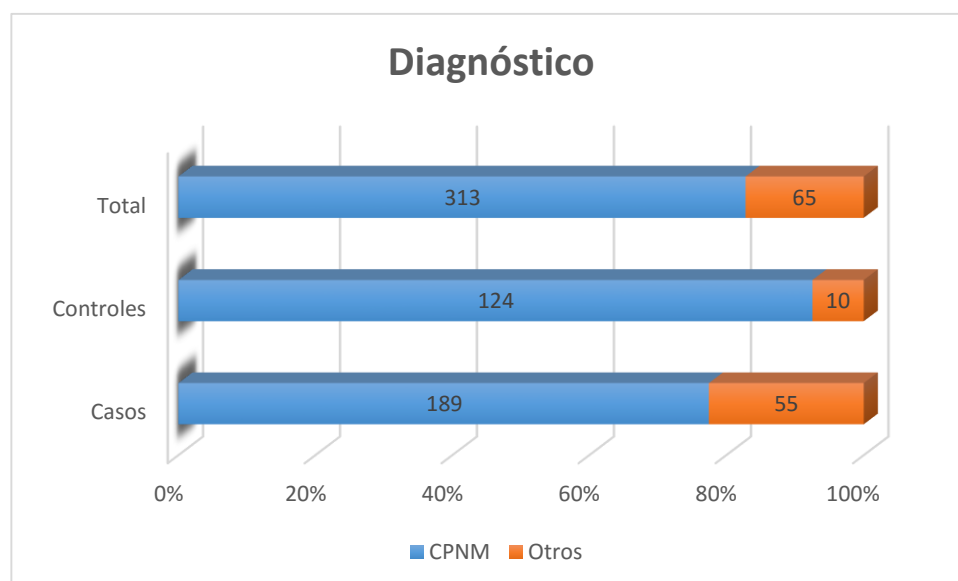
5.2.2.3 DIAGNÓSTICO

Tabla VII. Distribución por diagnóstico de la serie total y de cada grupo.

Estatus tabáquico	CPNM (%)	Otros (%)
Fumadores (Casos) n=244	189 (77.46%)	55 (22.54%)
Exfumadores (Controles) n=134	124 (92.54%)	10 (7.46%)
Serie total n=378	313 (82.80%)	65 (17.20%)

CPNM: Cáncer de Pulmón No Microcítico

Gráfico VII. Distribución por diagnóstico de la serie total y de cada grupo.



5.2.2.4 MORTALIDAD

La mortalidad de la serie global fue del 0.53%. Se registraron dos defunciones, una en cada grupo.

5.3 Análisis descriptivo de las CPPs de la totalidad de la serie

La prevalencia de complicaciones respiratorias postoperatorias en la población total fue del 4.7% (18 pacientes).

5.4 Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles y cálculo de la *odds ratio* de las CPPs

La Tabla VIII presenta la tabla de contingencia 2 x 2 de las CPPs en casos y controles no emparejados.

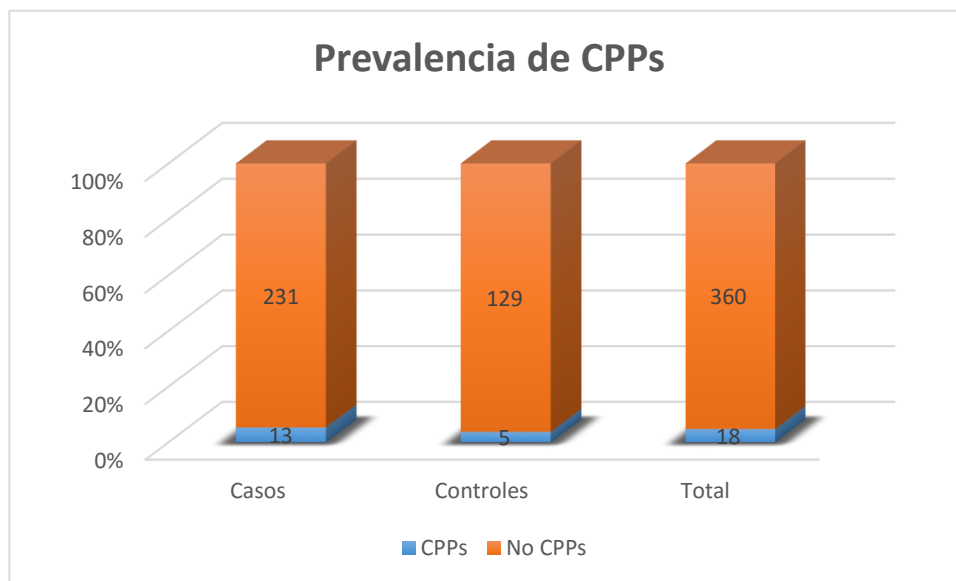
Tabla VIII. Riesgo de CPPs antes del emparejamiento en casos y controles.

Estatus tabáquico	CPPs	No CPPs	Total (%)
Fumadores (Casos)	13	231	244 (5.3%)
Exfumadores (Controles)	5	129	134 (3.7%)
Total	18	360	378 (4.7%)

CPPs: Complicaciones Pulmonares Postoperatorias

El cálculo de la *odds ratio* de las CPPs para un intervalo de confianza del 95% fue de 1.45 (IC 95%: 0.47-5.31).

Gráfico VIII. CPPs en la serie total y en cada grupo.



5.5 Emparejamiento por *propensity score*

Los 378 pacientes fueron emparejados de acuerdo con las variables directamente relacionadas con el riesgo de CPPs (edad, IMC, FEV₁, FEV₁/FVC, abordaje quirúrgico y diagnóstico de CPNM). Se utilizó el emparejamiento por el método del vecino más cercano 1:1 sin sustitución.

Después del emparejamiento de los casos, se seleccionaron 134 parejas de pacientes.

5.6 Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles emparejados y cálculo de la *odds ratio* de las CPPs

La tabla IX presenta la tabla de contingencia 2 x 2 de las CPPs en casos y controles emparejados.

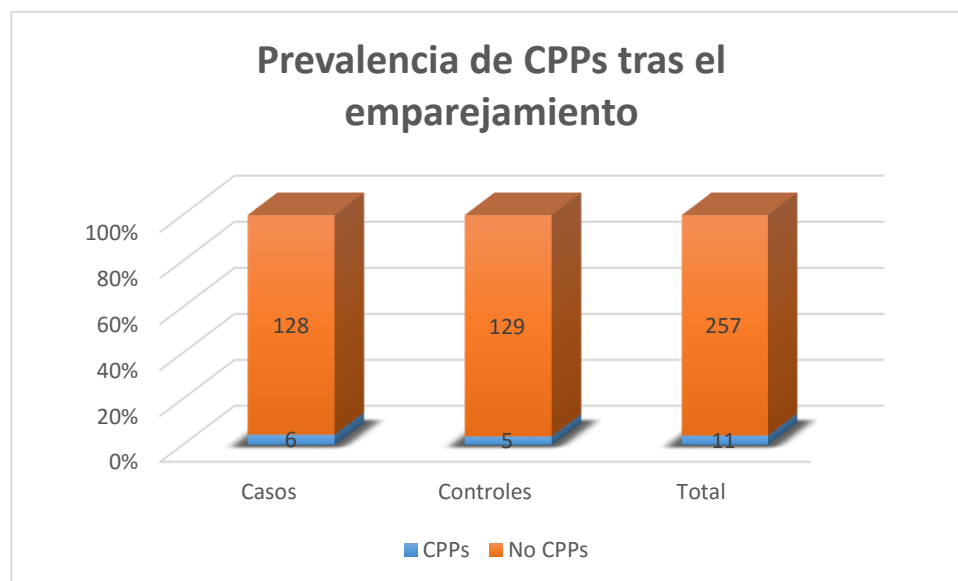
Tabla IX. Riesgo de CPPs después del emparejamiento en casos y controles.

Estatus tabáquico	CPPs	No CPPs	Total (%)
Fumadores(Casos)	6	128	134 (4.5%)
Exfumadores (Controles)	5	129	134 (3.7%)
Total	11	257	268 (4.1%)

CPPs: Complicaciones Pulmonares Postoperatorias

El cálculo de la *odds ratio* de las CPPs para un intervalo de confianza del 95% fue de 1.21 (IC 95%: 0.29-5.13; p=0.76).

Gráfico IX. CPPs en la serie total y en cada grupo tras el emparejamiento.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 Interés del tema

La mayoría de los pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar son fumadores activos o exfumadores y esa cifra es aún mayor en pacientes sometidos a resección pulmonar por carcinoma broncogénico²²¹. De acuerdo con los resultados de la nuestra serie, el 28.6% (244 pacientes) que cumplían los criterios de inclusión en el estudio eran fumadores activos y el 15.7% (134 pacientes) referían un cese del hábito tabáquico en las 16 semanas previas a la intervención quirúrgica, mientras que un 55.3% (476 pacientes) nunca habían fumado o habían abandonado el hábito más allá de las 16 semanas previas a la intervención.

En la práctica habitual recomendamos a los pacientes fumadores activos dejar de fumar antes de la cirugía. La cuestión que se nos plantea es ¿cómo afecta el hábito de fumar al riesgo quirúrgico? Y si ¿es necesario retrasar el procedimiento quirúrgico para disminuir dicho riesgo? Algunos estudios sugieren que el tabaquismo activo incrementa el riesgo, aunque en qué medida lo hace permanece sin aclarar^{221,234-236}. Sin embargo, el tiempo óptimo de cese del hábito tabáquico antes de la resección pulmonar sigue siendo incierto. Para retrasar la cirugía, el cirujano debe hacer un balance entre distintos factores como son el riesgo de crecimiento del tumor y riesgo de metástasis (en paciente con diagnóstico de carcinoma broncogénico) y la ansiedad del paciente frente al beneficio de reducir el riesgo quirúrgico.

Respecto al riesgo de crecimiento del tumor, Detterbeck *et al.*²³⁷ demostraron que los carcinomas broncogénicos no tratados son rápidamente fatales incluso en estadios precoces. En la mayoría de los cánceres de pulmón que se detectan convencionalmente el tiempo de duplicación del volumen tumoral es muy corto y sólo una pequeña proporción de tumores presenta tiempos de duplicación largos. Sin embargo, los cánceres de pulmón detectados en los programas de cribado con TAC tienen una media más larga de tiempo de duplicación y, por consiguiente, estos programas tienen una mayor proporción de detección de tumores con tiempos de

duplicación muy largos (>400 días). A pesar de todo, los modelos de crecimiento del tumor no están lo suficientemente estudiados como para usar el tiempo de duplicación observado en la predicción de la supervivencia sin tratamiento.

Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes que se han sometido a programas de cribado de cáncer de pulmón y que reciben un resultado de probabilidad intermedia o con sospecha de cáncer de pulmón presentan algunos efectos psicológicos negativos como ansiedad, miedo o riesgo percibido de cáncer de pulmón²³⁸, que pueden comprometer el desarrollo de aspectos básicos de la vida del paciente, así como su calidad de vida.

El dilema clínico que se nos plantea, por tanto, es la siguiente: ¿deberíamos retrasar la resección pulmonar a favor de un período de cese del hábito tabáquico previo a la cirugía o deberíamos realizarla tan pronto como sea posible para minimizar el riesgo de progresión del cáncer y reducir la ansiedad del paciente? También existe un amplio debate en la mayoría de países desarrollados sobre la pertinencia de ofrecer un procedimiento quirúrgico de riesgo a pacientes que no pueden o rehúsan dejar el hábito tabáquico.

La hipótesis planteada en el estudio pretende aclarar si el tabaquismo activo en el momento de la cirugía incrementa el riesgo de CPPs comparado con el cese del hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de la intervención en pacientes sometidos lobectomía pulmonar. En el que caso de que la hipótesis fuera cierta, podríamos considerar justificado remitir a los pacientes a programas de deshabituación tabáquica o retrasar la cirugía hasta conseguir la abstinencia tabáquica.

6.1.1 Cese del hábito tabáquico y CPPs en Cirugía Torácica

El hecho de que el tabaquismo incrementa el riesgo de complicaciones pulmonares en cirugía ha sido descrito desde hace décadas^{3,239-241}. Sin embargo, la utilidad y el tiempo óptimo de cese del hábito tabáquico antes de la cirugía necesarios para disminuir la ocurrencia de CPPs continúa sin definir. Dos de los estudios^{207,242} más importantes y con mayor número de pacientes que pretendían evaluar la relación entre

el desarrollo de CPPs y el intervalo de abstinencia tabáquica se han llevado a cabo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La conclusión de ambos estudios es que se necesitan al menos 8 semanas de cese del hábito antes de que se pueda detectar cualquier reducción en el riesgo de CPPs. De hecho, uno de ellos²⁰⁷ sugiere que puede existir un incremento paradójico en el riesgo de CPPs si la cirugía se realizaba con menos de dos meses de abstinencia.

La relación entre CPNM y tabaquismo está bien establecida²⁴³, así como el beneficio en supervivencia en aquellos pacientes diagnosticados de CPNM o estadios precoces de Cáncer de Pulmón Microcítico (CPM) que nunca han fumado²⁴⁴⁻²⁴⁶ o que dejaron de fumar después del diagnóstico²⁴³. Sin embargo, existe controversia respecto los beneficios del cese del hábito tabáquico antes de la resección pulmonar y el tiempo óptimo de cese recomendado.

En Cirugía Torácica, varios estudios han demostrado el incremento de riesgo de CPPs relacionadas con el tabaquismo^{99,135, 247}, aunque el tiempo y efecto del cese en las complicaciones pulmonares tras resección pulmonar ha sido valorado en pocos estudios^{3,187,188,217-221}

En base a algunos de estos estudios²¹⁷⁻²¹⁹, en los que el estatus tabáquico se describe como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CPPs que disminuye a medida que aumenta intervalo de tiempo de cese del hábito, algunas instituciones recomiendan el cese del hábito tabáquico de 2 a 4 semanas antes de cualquier resección pulmonar anatómica. Sus conclusiones se basan en que tanto la abstinencia tabáquica prolongada como de corta duración produce efectos beneficiosos, debido a la disminución inmediata de los niveles de HbCO y de nicotina en sangre, a la mejoría gradual de la función muciliar y de la hipersensibilidad de la vía aérea alta y al alivio de los síntomas respiratorios.

Por el contrario, otros autores concluyen que el tabaquismo activo en el momento de la cirugía no afecta significativamente a la aparición de CPPs^{187,188,220}, e incluso destacan la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las

pruebas de función pulmonar de fumadores y exfumadores un año después de la intervención²²⁰.

Por otro lado, algunos estudios han mostrado un incremento paradójico de las CPPs en pacientes que han dejado de fumar unas semanas antes de la cirugía^{3,217}. Esta circunstancia podría justificarse por el hecho de que la eliminación brusca del efecto irritante que produce el humo del tabaco puede aumentar el riesgo de retención de secreciones y de obstrucción de la vía aérea²⁰⁷. La disminución en la producción de esputo tras el cese del hábito tabáquico puede tardar unas semanas en producirse.

6.2 Metodología

6.2.1 Población estudiada

Se trata de un estudio retrospectivo desarrollado sobre los registros prospectivos de 2.139 pacientes consecutivos sometidos a cirugía de resección pulmonar anatómica en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario de Salamanca desde Enero de 1994 hasta Mayo de 2015.

Respecto a la calidad de los registros introducidos en la base de datos, en nuestro estudio se ha prescindido de introducir datos recuperados de forma retrospectiva. Las ventajas clínicas y administrativas derivadas de utilizar en el trabajo diario una red informática de área local han sido señaladas hace ya bastantes años²⁴⁸. Este tipo de redes permite conservar datos clínicos y de otro tipo de manera sencilla, registrarlos al mismo tiempo que se producen y recuperarlos inmediatamente cuando son necesarios. Además, los datos de diagnósticos y procedimientos han sido codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (versión 9ª, Modificación Clínica) para evitar interpretaciones subjetivas de la terminología a emplear.

Una vez creada la base de datos para el estudio, fue revisada de forma independiente por dos investigadores y los datos incoherentes fueron revisados y corregidos uno a uno.

Los pacientes fueron seleccionados para la intervención de acuerdo a las recomendaciones de las distintas guías vigentes en el momento de la cirugía^{143,144}.

Selección de la muestra

A diferencia del estudio de Barrera *et al.*¹⁸⁸, no se incluyeron resecciones pulmonar no anatómicas como segmentectomías atípicas o biopsias pulmonares. Además, para el análisis sólo se incluyeron aquellos pacientes sometidos a lobectomías, fueron excluidos los pacientes sometidos a neumonectomía, bilobectomía y segmentectomía reglada. De acuerdo con la base de datos europea¹, casi el 57% de los procedimientos pulmonares corresponden a lobectomía. En nuestra serie, el porcentaje de lobectomía es del 74%, aunque hemos de destacar la exclusión de resecciones no anatómicas en el análisis.

Volviendo a los registros de la base datos europea¹, la prevalencia de complicaciones cardiorrespiratorias descrita tras resección pulmonar difiere dependiendo del tipo de resección realizada. Así, la prevalencia de complicaciones cardiorrespiratorias tras neumonectomía es de 26.2%, del 27.2% tras bilobectomía, del 17.8% tras lobectomía, del 10.3% tras segmentectomía reglada y del 5.1% tras segmentectomía atípica. Además de las diferencias registradas en la base datos europea, un estudio²⁴⁸ retrospectivo de casos y controles emparejados mediante *propensity score* llevado a cabo por nuestro equipo demostró que la prevalencia de complicaciones cardiorrespiratorias era mayor tras bilobectomía media-inferior comparado con lobectomía inferior (OR: 7.96, IC 95%: 2.19-43.16 p=0.0002).

Por otro lado, la relación del estatus tabáquico y la ocurrencia de CPPs en pacientes sometidos a neumonectomía fue valorada por Vaporcyan *et al.*²¹⁹ que concluyeron que las CPPs mayores son más frecuentes en aquellos pacientes con un cese del hábito tabáquico inferior a cuatro semanas previo a la intervención comparado con aquellos con más de un mes de abstinencia. Además concluyeron que la mortalidad se incrementaba considerablemente con la ocurrencia de cualquier CPPs (2.1% frente a 39.3%, p < 0.001).

Dado que la probabilidad de ocurrencia de complicaciones cardiorrespiratorias parece diferente en función del tipo de resección realizada, optamos por incluir sólo los pacientes sometidos a lobectomía pulmonar que representaban la mayoría de la serie estudiada.

Aunque la mayoría de las complicaciones en las intervenciones de cirugía torácica pueden controlarse de forma conservadora o con intervenciones menores y la necesidad de reintervención no es muy habitual, cuando ésta es necesaria el objetivo principal es resolver complicaciones graves que pueden comprometer la vida del paciente²⁵⁰. La prevalencia de reintervención durante el postoperatorio tras resección pulmonar es de alrededor del 1% y la mortalidad asociada a esta nueva cirugía oscila entre el 5-10%²⁵¹⁻²⁵³. La principal causa de reintervención suele ser la hemorragia, hasta en un 81% de los casos tras lobectomía pulmonar²⁵⁴. Para resolver la cuestión de si la reintervención conlleva mayores efectos adversos que cuando la reintervención no es necesaria, Yang *et al.*²⁵⁴ llevaron a cabo un estudio de casos y controles emparejados por *propensity score* en el que concluyeron que, lógicamente, los pacientes que necesitan ser reintervenidos presentan una mayor mortalidad hospitalaria y una mayor estancia hospitalaria y, aunque paradójico, un menor índice de transfusiones sanguíneas y un índice similar de complicaciones globales. Estos hallazgos pueden explicarse por el hecho de que la mayoría de las reintervenciones se llevan a cabo a través de toracotomías que requieren, habitualmente, la sección de músculos y prolongan la estancia hospitalaria. La menor incidencia de transfusiones postoperatorias está en relación con el control intraoperatorio del sangrado. Las reintervenciones además suelen ocurrir en pacientes de alto riesgo o en cirugías complejas. La mayor mortalidad puede atribuirse a que los pacientes a menudo sufren un trauma quirúrgico mayor o están sometidos a un mayor nivel de estrés quirúrgico y la tolerancia a la cirugía puede disminuir una vez que se lleva a cabo la reintervención. Por estas razones se excluyeron del análisis los 74 pacientes que necesitaron ser reintervenidos en nuestra serie.

Igualmente, se excluyeron del análisis los pacientes sometidos a lobectomía pulmonar ampliada a resecciones extensas de pared torácica en los que fue necesario llevar a cabo algún tipo de reconstrucción (9 pacientes). Los estudios de Burkhardt *et al.*²⁵⁵

y Martin-Ucar *et al.*²⁵⁶ describen una morbilidad y mortalidad del 44.2% y el 6.3% respectivamente asociada a resecciones pulmonares ampliadas a pared torácica por cáncer de pulmón. En un alto porcentaje la mortalidad descrita es atribuible a las complicaciones respiratorias presentadas en el postoperatorio.

No hay duda de que el uso de la analgesia epidural tras la realización de una toracotomía y de resección pulmonar ha sido una de las mayores contribuciones a la reducción de complicaciones pulmonares y, por consiguiente de mortalidad. Sin embargo, en resecciones pulmonares ampliadas a pared torácica puede darse un incremento del dolor en función de la amplitud de la resección de pared. Existe además la posibilidad de que se den movimientos paradójicos de la pared torácica después de resecciones extensas que pueden disminuir la *compliance* de la pared torácica. Estas circunstancias pueden propiciar el desarrollo de CPPs, motivo por el cual se optó por excluir del análisis a este grupo de pacientes.

La fisioterapia pulmonar llevada a cabo por fisioterapeutas especialistas constituye una rutina en la mayoría de las unidades de Cirugía Torácica y se recomienda debido a que produce beneficios funcionales en pacientes con cáncer de pulmón resecable¹⁴³. La implementación de un programa de fisioterapia perioperatoria intensiva en nuestro Servicio en Noviembre de 2002 tuvo una repercusión clara en la ocurrencia de CPPs en los pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón. Ya en 2006, nuestro grupo publicó los resultados de la implementación de este programa que, añadido a los cuidados habituales de enfermería y a la espirometría incentivada, suponía una reducción de costes y una disminución de la incidencia de atelectasias postoperatorias²³⁰ tras lobectomía, sin embargo, en este estudio preliminar no se encontraron cambios en cuanto a la mortalidad a 30 días o la morbilidad cardio-respiratoria postoperatoria global.

Posteriormente, Reeve *et al.*²⁵⁷ publicaron un estudio randomizado doble ciego para evaluar si la fisioterapia disminuía el riesgo de CPPs tras resección pulmonar. De acuerdo con los autores, no existían diferencias en el número de CPPs y en la estancia hospitalaria entre los dos grupos (fisioterapia activa frente a control), al menos en pacientes sin EPOC o bajo VEF₁. Sin embargo, dicho estudio presentaba varias

limitaciones entre ellas el hecho de que el índice de enfermeras por paciente en el grupo control estaba muy por encima de lo que la mayoría de centros hospitalarios podrían ofrecer.

Más recientemente, Novoa *et al.*²⁵⁸ describieron, basándose en un estudio de casos y controles emparejados por *propensity score*, las diferencias encontradas en cuanto a la ocurrencia de CPPs antes y después de la implementación del programa de fisioterapia intensiva perioperatorio en nuestro Servicio. La prevalencia global de CPPs antes de la instauración del programa fue de 15.5% y de 4.7% tras la implementación. El emparejamiento por *propensity score* identificó 55 casos con CPPs antes de la implementación del programa y sólo 15 después ($\chi^2 = 25.33$, $p = 0.000$).

Por esta razón, decidimos excluir del análisis los pacientes intervenidos antes de la instauración del programa de fisioterapia intensiva perioperatoria.

Puesto que la hipótesis del estudio pretendía demostrar el incremento del riesgo de CPPs en pacientes fumadores activos en el momento de la cirugía de resección pulmonar comparado con aquellos con un cese reciente (entre 1-16 semanas) del hábito tabáquico previo a la intervención, también fueron excluidos del análisis aquellos pacientes que referían un cese del hábito superior a las 16 semanas y aquellos que nunca habían fumado.

Finalmente, el número de pacientes incluidos en el análisis fue de 378, lo que supone un 44.26% de la serie descrita anteriormente (28.57% de fumadores activos y 15.69% de exfumadores recientes). Los porcentajes de fumadores activos y exfumadores recientes son ligeramente superiores a los descritos por otros autores. Mason *et al.*²¹⁷ describieron un 23% de fumadores activos y un 6% de exfumadores recientes (cesación tabáquica de entre 14 días – 1 mes antes de la cirugía). Groth *et al.*²²⁰ definieron un 19.17% fumadores activos y un 13.3% exfumadores recientes (cesación tabáquica inferior a un mes). Nakagawa *et al.*²¹⁸ detectaron un 12.84% fumadores activos y un 4.51% de exfumadores recientes (cesación tabáquica de entre 2 y 4 semanas). Barrera *et al.*¹⁸⁸ describieron un 4% de pacientes fumadores activos y 13% de exfumadores recientes (cesación tabáquica inferior a dos meses).

6.2.2 Selección de las variables

I. Variable dependiente:

La variable dependiente considerada fue la ocurrencia de CPPs: atelectasia, neumonía o ambas; de acuerdo con los criterios de neumonía definidos de acuerdo con las últimas guías del CDC^{231,233}.

Uno de los factores más importantes que no hace posible la comparación objetiva de resultados con otras series estudiadas es la falta de uniformidad en la definición de CPPs. Así, por ejemplo, Mason *et al.*²¹⁷ incluyeron en su estudio un mayor número de CPPs: ventilación postoperatoria prolongada (>48 horas), necesidad de reintubación, atelectasia que requiriera broncoscopia, traqueostomía, neumonía y desarrollo de SDRA. Barrera *et al.*¹⁸⁸ describieron una lista similar: insuficiencia respiratoria que requirió ingreso en UCI y/o intubación, neumonía, atelectasia que requiriera broncoscopia, embolismo pulmonar y la necesidad de oxígeno al alta hospitalaria. Stephan *et al.*¹³⁵ incluyeron: neumonía nosocomial, atelectasia que requiriera broncoscopia, insuficiencia respiratoria aguda (dependencia postoperatoria de soporte ventilatorio >24 horas o reintubación), fuga aérea prolongada (>7 días), embolismo pulmonar, SDRA, neumotórax, broncoespasmo y neumonía aspirativa. Groth *et al.*²²⁰ incluyeron únicamente la fuga aérea prolongada, la reintubación y la neumonía; mientras que Shimizu *et al.*¹⁸⁷ definieron las CPPs como: atelectasia, neumonía, fuga aérea prolongada y fístula broncopleuraleal. No todos los estudios incluían la atelectasia como una CPPs, pero sí la neumonía.

Para nuestro análisis no incluimos aquellas complicaciones que consideramos atribuibles a factores mecánicos como el neumotórax, la fuga aérea prolongada o la fístula broncopleuraleal, salvo que estas complicaciones condujeran a alguna CPPs.

II. Variable independiente

La variable independiente considerada en el estudio a partir de la cual se establecieron los grupos de casos y controles fue el estatus tabáquico en el momento de la cirugía. De tal manera que se consideraron como casos los pacientes que fumaban

activamente en el momento de la cirugía y controles aquellos que habían abandonado el hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de la intervención.

Se eligió el punto de corte en las 16 semanas de forma arbitraria de acuerdo con lo publicado en estudios anteriores^{3,188,220,259}.

La estratificación de los pacientes en los diferentes grupos dependiendo del estatus tabáquico y del intervalo de tiempo de cese del hábito tabáquico y la cirugía constituye otro de los factores limitantes a la hora de establecer comparaciones con otros estudios. Ninguno de los autores anteriormente mencionados establece un punto de corte similar al establecido en nuestro estudio. Creemos que esta circunstancia hace que nuestro estudio tenga un especial valor, ya que aporta nuevas evidencias en grupos de pacientes específicos.

Dieciséis semanas es, de acuerdo con un estudio de Salomaa *et al.*²⁶⁰, la mediana de demora entre los primeros síntomas presentados por el paciente y el inicio del tratamiento del cáncer de pulmón. Según este estudio retrospectivo basado en los registros de 132 pacientes en Finlandia, la demora media entre la presentación de los primeros síntomas y la primera consulta con el Médico de Atención Primaria (MAP) es de 14 días. La demora media para la remisión del paciente al especialista por parte del MAP es de 16 días, con una demora media de 8 días para ser valorado por el especialista una vez solicitada su valoración. La demora media entre la primera visita al especialista y el diagnóstico definitivo es de 15 días y la demora media para el inicio del tratamiento es de otros 15 días. Sólo el 30% de los paciente recibieron tratamiento dentro del primer mes desde la primera visita al hospital y el 61% de los pacientes lo recibieron en los dos primeros meses.

Parece razonable pensar que tras ser diagnosticado de una enfermedad relacionada con el tabaco el paciente tratará de abandonar el hábito tabáquico ya sea por iniciativa propia o siguiendo las recomendaciones de su médico. Ockene *et al.*²⁶¹ encontraron que el 64% de los pacientes diagnosticados de alguna enfermedad relacionada con el tabaquismo abandonan el hábito tabáquico y que las mujeres son más proclives que los hombres a dejar de fumar en presencia de alguna enfermedad

relacionada con el tabaco. Respecto a pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, el 82% abandonan el hábito tras el diagnóstico de acuerdo con un estudio de Sridhar y Raub²⁶². La probabilidad de abandonar definitivamente el hábito tabáquico tras la intervención es mayor en aquellos pacientes que dejaron de fumar antes de la intervención que los que lo intentan después de la cirugía²¹⁵. Sin embargo, seis meses después del diagnóstico, hasta el 14%²⁶³ continúan fumando.

Por lo tanto, el período de tiempo de 16 semanas previo a la intervención podría corresponder en muchos casos con el cese del hábito tabáquico tras la aparición de los primeros síntomas o la primera consulta del paciente con su MAP o con el especialista. Por ello, consideramos que 16 semanas es un punto de corte óptimo para detectar a exfumadores recientes.

III. Variables de emparejamiento independiente

Entre las variables utilizadas para llevar a cabo el emparejamiento se incluyeron: edad, IMC, VEF₁, VEF₁/CVF, tipo de abordaje quirúrgico y diagnóstico. Se trata de las variables consideradas posibles factores de confusión para el análisis por su influencia en la ocurrencia de las CPPs.

Varios estudios clínicos han identificado numerosos factores de riesgo relacionados con el paciente o relacionados con el procedimiento para la ocurrencia de CPPs tras resección pulmonar. En la mayoría de estudios^{136,185,247,264}, los factores de riesgo encontrados con mayor frecuencia son los siguientes: edad, alteración de las pruebas de función respiratoria, comorbilidad cardiovascular y estatus tabáquico.

- **Edad:** ha sido identificada desde hace décadas como uno de los factores de riesgo más significativos para la ocurrencia de complicaciones postoperatorias tras cirugía de resección pulmonar. Así lo sugirieron Nagasaki *et al.*²⁶⁴ en 1982 cuando concluían que la edad avanzada (>70 años) era un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de CPPs; Keagy *et al.*²⁶⁵ en 1985 disminuían el punto de corte de la edad a >60 años para la ocurrencia de CPPs, mismo rango de edad que consideraban Deslauriers *et al.*²⁶⁶.

Respecto a la mortalidad postoperatoria, Rostad *et al.*²⁶⁷ describieron un 9% de mortalidad en pacientes mayores de 70 años sometidos a resección pulmonar, siendo las complicaciones cardíacas y la neumonía las principales causas de muerte.

Según un estudio comparativo de Park *et al.*²⁶⁸ sobre los resultados de dos grupos de pacientes sometidos a cirugía de resección pulmonar por CPNM estadio I (mayores de 70 y menores de 70 años), la prevalencia de complicaciones hospitalarias era significativamente mayor en pacientes ancianos comparado con pacientes menores de 70 años (47.7% frente a 26.9%, $p < 0.001$). Las complicaciones más comunes en el grupo de pacientes ancianos fueron las arritmias (16.3%) y la lesión pulmonar aguda o SDRA (5.7%).

Sin embargo, existen estudios que rechazan la asociación de la edad con el incremento del riesgo de resultados adversos tras resección pulmonar. Cerfolio *et al.*²⁶⁹ estratificaron una cohorte de paciente en función de su edad: <70 años, entre 70 y 74 años, entre 75 y 79 años y >80 años en un estudio de casos y controles y concluyeron que no había diferencias significativas en cuanto a estancia, morbilidad y mortalidad hospitalarias entre los grupos de edad avanzada y los controles jóvenes.

Actualmente se está incrementando el número de pacientes octogenarios sometidos a resección pulmonar debido a la mayor esperanza de vida. En pacientes octogenarios Okami *et al.*²⁷⁰ describieron una prevalencia de complicaciones postoperatorias del 8.4% tras cirugía de resección pulmonar por CPNM estadio I. Mientras que Matsuoka *et al.*²⁷¹ describieron un 12.5% de complicaciones cardiorrespiratorias en el mismo grupo de edad.

A pesar de los recientes avances en el manejo perioperatorio de los pacientes y la reducción de complicaciones en todos los grupos de edad, la edad avanzada sigue considerándose un factor de riesgo para la ocurrencia

de complicaciones postoperatorias, por lo que los pacientes de la serie fueron emparejados en función de esta variable.

- IMC: Durante mucho tiempo se ha pensado que la obesidad es un factor predisponente para un exceso de morbilidad tras resección pulmonar debido a la disminución de la movilidad diafragmática, la disminución de los volúmenes pulmonares y a la relativa inmovilidad de los pacientes. Sin embargo, Ferguson *et al.*²⁷² demostraron que el sobrepeso y la obesidad no incrementaban el riesgo de complicaciones después de cirugías de resección pulmonar. Por el contrario, los pacientes que tenían un peso por debajo de lo normal (IMC<18.5) presentan un riesgo aumentado de complicaciones pulmonares y de mortalidad tras este tipo de cirugías.
- VEF₁ y VEF₁/CVF: La alteración de las pruebas de función respiratoria ha sido considerada por muchos autores^{136,185,247,264,273,274} como un factor de riesgo para la ocurrencia de CPPs. Estas pruebas son utilizadas para evaluar la operabilidad de los pacientes candidatos a resección pulmonar. En los dos algoritmos funcionales más utilizados para la evaluación de los candidatos a resección pulmonar^{143,144} el VEF₁ppo es esencial a hora de valorar la necesidad de estudios adicionales o incluso de excluir pacientes para la cirugía sin la realización de pruebas añadidas. En una serie con un gran número de pacientes, Kearney *et al.*²⁷⁵ encontraron que el VEF₁ppo era el mejor predictor de complicaciones tras controlar el efecto de otros factores de riesgo en el análisis multivariante. Sin embargo, Varela *et al.*²⁷⁶ demostraron que, en el primer día postoperatorio tras lobectomía, el VEF₁ era un 30% menor que el predicho y como resultado era un mejor predictor de complicaciones puesto que el VEF₁ppo sobrestimaba sustancialmente el VEF₁ observado en los primeros días del postoperatorio, cuando ocurren la mayoría de las complicaciones. Por otro lado, Brunelli *et al.*²⁷⁷ comprobaron que el VEF₁ppo no era un predictor exacto de complicaciones en pacientes con VEF₁ preoperatorio >70%. Además, en pacientes con un VEF₁ppo <40%, la mortalidad observada era solo del 4.8%. Estos hallazgos pueden ser en

parte explicados por “el efecto reductor de volumen” que puede disminuir la pérdida funcional en pacientes con limitaciones al flujo aéreo. Respecto a este tema, varios estudios han demostrado ya una mínima pérdida o incluso mejoría en las pruebas de función respiratoria tras lobectomía en pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón con EPOC moderado o grave, cuestionando así los criterios de operabilidad tradicionales basados mayoritariamente en parámetros funcionales. Recientemente, Brunelli *et al.*²⁷⁸ y Varela *et al.*²⁷⁹ han demostrado que el efecto de reducción del volumen pulmonar tiene lugar en el período postoperatorio inmediato.

Podríamos concluir que el VEF₁ppo no debería ser utilizado como único parámetro para seleccionar a los pacientes candidatos a resección pulmonar, particularmente en paciente con EPOC moderado o grave. La limitación al flujo aéreo medida en base a la determinación preoperatoria del cociente VEF₁/CVF y su relación con la ocurrencia de complicaciones postoperatoria ha sido evaluada reciente por un estudio retrospectivo de Yoshimi *et al.*²⁸⁰. La limitación al flujo aéreo determinada por un cociente VEF₁/CVF<70% es un factor independiente para la ocurrencia de disfunción respiratoria postoperatoria como oxigenoterapia a largo plazo (OR: 2.14) y atelectasia (OR: 1.90) en pacientes sometidos a resección pulmonar. Además esta limitación se asocia con comorbilidades preoperatorias como son EPOC (OR: 4.65), asma bronquial (OR: 4.30) y enfermedad cardíaca (OR: 1.41).

Por ello, decidimos utilizar el VEF₁ y el cociente VEF₁/CVF en el análisis para llevar a cabo el emparejamiento.

Por otro lado, las guías actuales^{143,144} recomiendan la medición de la DLCO como medida rutinaria durante la evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a resección pulmonar, sin depender de la existencia de alteraciones en la evaluación espirométrica. El valor de DLCOppo inferior al 30% del predicho es sugestivo de un riesgo muy elevado cuando este parámetro se incluye en un algoritmo de evaluación de la reserva pulmonar antes de la cirugía. No hemos podido usarlo como variable en el análisis de

emparejamiento por *propensity score* debido a la falta de medición rutinaria de la DLCO en nuestros casos antes de la publicación de las últimas guías ERS/ESTS¹⁴³.

- Vía de abordaje: Varios estudios muy robustos, entre ellos una revisión sistemática²⁸¹ y un meta análisis²⁸² han demostrado la superioridad de la lobectomía realizada vía VATS comparada con el abordaje abierto por toracotomía en términos de resultados precoces (complicaciones y estancia hospitalaria). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han incluido pacientes de centros especializados o de bases de datos nacionales en Norte América. La Society of Thoracic Surgeons (STSs)²⁸³ llevó a cabo un estudio de emparejamiento mediante *propensity score* y concluyó que los procedimientos vía VATS presentan significativamente menos morbilidad (total y específica) y menos estancia hospitalaria que los procedimientos abiertos.

En Europa, un estudio reciente promovido por la ESTS²⁸⁴ y basado en los registros de 28.771 pacientes en su base de datos confirma que la lobectomía llevada a cabo vía VATS se asocia con menor incidencia de complicaciones comparado con el abordaje por toracotomía.

Aunque algún estudio aislado²⁸⁵ ha demostrado que la toracotomía axilar sin sección muscular es una técnica equivalente a la VATS en términos de complicaciones precoces, dolor, *performance status* y calidad de vida, hemos considerado oportuno eliminar el posible efecto de esta variable en la ocurrencia de CPPs mediante el emparejamiento.

- Diagnóstico de cáncer: La mayoría de series descritas en la literatura incluyen sólo pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, de manera que es difícil precisar en qué medida influye el cese del hábito tabáquico en la ocurrencia de CPPs en función de la causa que propicia la resección pulmonar. Aunque cabe esperar que los enfermos de cáncer presenten peor *performance status* que los pacientes intervenidos por otras causas. Por

este motivo optamos por emparejar a los pacientes en función de esta variable.

IV. Variables no incluidas en el estudio

Aunque estudios como el Mason *et al.*²¹⁷ incluyen la mortalidad hospitalaria como una variable dependiente de resultado, no la hemos tenido en cuenta en nuestro análisis debido a la baja prevalencia de mortalidad hospitalaria en la serie analizada (dos pacientes en total, uno en cada grupo). La mortalidad descrita por Mason *et al.*²¹⁷ en pacientes fumadores o exfumadores fue de 1.5% frente al 0.39% en pacientes que nunca habían fumado, siendo mayor el riesgo de muerte en pacientes que habían abandonado el hábito tabáquico entre 15 días y un mes antes de la cirugía (OR: 4.6 (p=0.03)).

Disponemos de poca información sobre el impacto del cese del hábito tabáquico en la mortalidad hospitalaria tras cirugía de resección pulmonar. Los pocos estudios que se han llevado a cabo se focalizan en la supervivencia a largo plazo más que en la mortalidad hospitalaria. El cese del tabaquismo se ha asociado con un incremento de la supervivencia a largo plazo, y el tabaquismo activo con un riesgo mayor de muerte relacionada con cáncer y muerte por cualquier causa^{222,286-288}.

En realidad, puesto que en nuestro Servicio la mayoría del seguimiento a largo plazo se realiza vía telefónica contactando bien con el paciente o con su médico remitente²⁸⁹, no hemos considerado este dato para nuestro estudio. Aunque ya ha sido descrito que los pacientes con cáncer de pulmón que nunca fumaron tienen un mejor pronóstico. Por otro lado, las diferencias entre exfumadores y fumadores activos en el momento de la cirugía a largo plazo parecen no ser significativas^{220,290}. Sin embargo, no hay que olvidar que el desarrollo de CPPs después de cirugía de resección pulmonar se asocia con malos resultados a largo plazo y con una disminución significativa de la supervivencia en meses²⁹¹. Aquellos pacientes que desarrollaron alguna CPPs tenían un mayor índice de mortalidad no relacionadas con el cáncer (11% frente a 5%; p= 0.020) y la ocurrencia de CPPs era un factor de riesgo independiente para la mortalidad tardía en pacientes con CPNM (HR 2.0, IC 95%: 1.9-3.2; p=0.006).

No hemos podido cuantificarla historia tabáquica de los pacientes incluidos en el grupo control. Es bien conocido que el índice de paquetes año se relaciona de manera directa con el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, EPOC y diabetes mellitus tipo II. Algunos estudios han demostrado que el IPA también se asocia con el incremento del riesgo de CPPs. Así, Wellman y Smith²⁹² encontraron que la incidencia de CPPs tras cirugía abdominal alta o cirugía torácica era el doble en fumadores activos, y que aquellos que fumaban más de 20 cigarrillos al día tenían un riesgo 4 veces mayor de presentar atelectasias en el postoperatorio. Del mismo modo, Barrera *et al.*¹⁸⁸ concluyeron que, entre los fumadores, uno de los factores de riesgo independiente para desarrollar cualquier CPP era la historia tabáquica superior a 60 paquetes año. Aquellos pacientes con un IPA >60 paquetes año tenían el doble riesgo de desarrollar cualquier complicación pulmonar y el triple de riesgo de neumonía que los que habían fumado menos de 60 paquetes año. Por el contrario, Shimizu *et al.*¹⁸⁷ encontraron que los fumadores con un IPA>40 no presentan diferencias significativas en cuanto a la ocurrencia de complicaciones postoperatorias ni tampoco en la duración del drenaje pleural en comparación con aquellos con aquellos pacientes con un IPA<40 paquetes año.

6.3 Método estadístico

En la investigación clínica puede comprobarse de dos formas la asociación entre fenómenos o factores biológicos: por medio de estudios experimentales o no experimentales. Desafortunadamente, los estudios experimentales no son siempre factibles o éticos y se debe recurrir a los diseños no experimentales, en los que la asignación no aleatoria a los grupos de tratamiento y control puede provocar diferencias importantes en covariables relacionadas con el desenlace (sesgo de confusión).

Los estudios de casos y controles constituyen en la actualidad el diseño más utilizado en la investigación biomédica. Se les podría definir como un procedimiento epidemiológico analítico no experimental en el que se seleccionan dos grupos de sujetos, llamados casos y controles, según presenten o no el efecto objeto de estudio y en los que con posterioridad se recoge la exposición. Ambos grupos se comparan de forma

retrospectiva con respecto a las características o factores de riesgo con la finalidad esencial de esclarecer su papel en la etiología de la enfermedad en estudio. Se incluyen dentro de los diseños observacionales.

Para generar estimaciones no sesgadas del efecto de un tratamiento o exposición utilizando datos de estudios no experimentales, los pacientes deben ser estratificados o emparejados de forma que los sujetos de los grupos de tratamiento y control de cada estrato o pareja estén bien equilibrados respecto a las covariables de interés²⁹³. El problema radica en que generalmente hay más de una covariable y el emparejamiento o la estratificación por todas ellas, además de que puede ser técnicamente imposible, merma la probabilidad de encontrar una asociación real entre la exposición y el desenlace por la disminución del poder del estudio. Los métodos de análisis multivariable, como la regresión logística y la regresión de Cox, son la solución más usada para este problema; pero además de que también pueden obtener resultados inexactos, enfrentan dificultades cuando es necesario tratar muchas covariables y/o cuando los desenlaces son infrecuentes. Lo anterior ha llevado a que se posicionen nuevos métodos para reducir el sesgo de confusión, y es en este punto donde el *propensity score* adquiere gran relevancia^{294,295}.

El objetivo del emparejamiento es que tanto los casos como los controles sean similares en cuanto a la distribución de una o más variables (factores de confusión) que podrían dificultar la inferencia a realizar con los resultados. El emparejamiento incrementa la eficiencia para el mismo tamaño de muestra, esto es, intervalos de confianza más estrechos al disminuir la varianza o aumento de la potencia estadística para el mismo tamaño de muestra. Además aumenta la validez de un estudio porque ayuda a controlar el sesgo de confusión. Como desventaja, no se pueden analizar las variables por las que se empareja.

Rosenbaum y Rubin²⁹⁶ propusieron el *propensity score* como la probabilidad condicional de ser asignado a un tratamiento o exposición particular dado un conjunto (“vector”) de covariables observadas antes de recibir el tratamiento. El mecanismo de asignación es el proceso de decisión de qué pacientes irán al grupo de tratamiento y quiénes al de control, y el *propensity score* es la probabilidad de cada paciente de haber

sido asignado a uno de los dos grupos, dadas sus covariables. En un experimento aleatorio en el que la mitad de los pacientes son asignados al grupo de tratamiento y la otra mitad al de control, el *propensity score* de cada paciente es de 1/2 o 0,5. Los autores sugieren que tanto en tamaños de muestra grandes como pequeños, el ajuste por el *propensity score* es suficiente para eliminar los sesgos debidos a las covariables observadas. La comparación mediante el *propensity score* es una forma de corregir la estimación del efecto de un tratamiento en diseños no experimentales, basada en la idea de que el sesgo se reduce cuando la comparación de los resultados se hace utilizando sujetos tratados y de control que sean lo más parecidos posible²⁹⁷. Al comparar a pacientes con *propensity score* similares se puede diseñar un estudio observacional que se asemeje a un ensayo clínico aleatorio²⁹³. Lo anterior debido a que, a pesar de la asignación no aleatoria del tratamiento, la probabilidad de que cualquier paciente sea asignado al tratamiento activo y no al control dados los valores de las covariables antes del tratamiento no es conocida al momento de dicha asignación, por lo que puede suponerse “condicionalmente no confundida”²⁹⁸. Es decir, se puede estar prudentemente tranquilo en cuanto a que todas las covariables que podrían afectar la asignación del tratamiento han sido incluidas o determinadas previamente a dicha asignación.

Habitualmente el emparejamiento se hace basado en unas pocas variables que difieren entre los individuos del grupo tratado (expuesto) y el grupo control (no expuesto) para intentar hacerlos más parecidos.

Como estrategia de emparejamiento, el *propensity score* busca corregir de manera cuasi-empírica el sesgo de selección de la asignación no experimental de los tratamientos. La medida en que se reduce este sesgo depende principalmente de la manera en que se hace el emparejamiento y de la riqueza y la calidad de las covariables sobre las que se calcula el *propensity score*²⁹³. Para Silva²⁹⁸: “el sesgo se elimina totalmente sólo si la exposición al tratamiento puede ser considerada puramente aleatoria entre los individuos que tienen el mismo valor del *propensity score*”.

Se han descrito tres formas de hacer el emparejamiento^{297,299}:

- Vecino más cercano (Nearest neighbor): realiza el emparejamiento de cada individuo del grupo de tratamiento con el individuo del grupo control que tiene el PS más cercano. Aunque no sea necesario, este método usualmente se utiliza con reposición, en el sentido que un paciente del grupo control puede ser el mejor par para más de un paciente del grupo de tratamiento. Puesto que todos los pacientes del grupo de tratamiento deben tener su correspondiente control, la diferencia entre el resultado del paciente tratado y el control se computa y el “efecto medio del tratamiento en los tratados” (ATET, por sus siglas del inglés Average Treatment Effect for the Treated) se obtiene promediando todas estas diferencias²⁹⁸. La dificultad radica en que algunas de estas correspondencias pueden ser subóptimas dado que el vecino más cercano en algunos casos tiene un *propensity score* muy diferente, pero contribuye de la misma manera al ATET²⁹⁷.
- Emparejamiento por radio (*Radius matching*): a diferencia del método anterior, este define una vecindad delimitada por un radio y por lo tanto restringe las diferencias que debe haber en los *propensity score* para hacer el emparejamiento. La forma más común de hacerlo es tomando la probabilidad de recibir el tratamiento en cada individuo tratado, y delimitar esa probabilidad \pm una proporción determinada de su desviación estándar. Como la probabilidad individual calculada $[P(Z)]$ no suele presentar una distribución normal, se ha propuesto calcular el logit de la probabilidad de recibir el tratamiento $[\text{Logit de } P(Z) = \text{Log} \{P(Z)/ 1-P(Z)\}]$ y utilizar el rango definido por $1/4$ de su desviación estándar. Si la dimensión del vecindario (el radio) es demasiado pequeña es posible que algún paciente del grupo tratado no encuentre su correspondiente control, aunque hay que tener en cuenta que cuanto menor sea el tamaño del vecindario mejor es la calidad del emparejamiento²⁹⁸.
- Emparejamiento por Kernel (*Kernel matching*): los individuos del grupo de tratamiento se emparejan con los controles por medio de un promedio ponderado de los individuos de control, con dicha ponderación

inversamente proporcional a la distancia entre los *propensity score* del grupo de tratamiento y el de control²⁹⁷.

Para estimar la asociación entre una variable de exposición y un desenlace el mejor diseño es, sin duda, el ensayo clínico aleatorio³⁰⁰. Pero es un hecho que muchos problemas médicos no pueden abordarse de esta manera y es necesario contar con un modelo analítico diferente para calcular esas asociaciones obtenidas de datos no experimentales. Para algunos investigadores, los modelos de regresión o multivariados convencionales pueden ser limitados para el análisis de los datos de estudios no experimentales²⁹³, y consideran apropiado complementar esos modelos con el uso del *propensity score* como una estrategia de emparejamiento y de análisis estratificado²⁹⁸.

El método de emparejamiento por *propensity score* identificó 134 parejas de pacientes (casos y controles) que sólo diferían en el estatus tabáquico en el momento de la intervención. Se utilizó el emparejamiento por el método del vecino más cercano 1:1 sin sustitución.

6.4 Limitaciones del estudio

Nuestro trabajo podría ser criticado por el hecho de que toda la información proviene de los registros de un único hospital, especialmente teniendo en cuenta que se considera más riguroso un estudio multicéntrico. Si bien es cierto que cuanto mayor sea el número de casos menor será el intervalo de confianza de los datos obtenidos, también lo es que en los estudios multicéntricos aumenta la heterogeneidad de la muestra. Ya se ha llamado la atención en la literatura médica acerca de las dificultades que conlleva la creación y el control de calidad de grandes bases de datos de pacientes y de la heterogeneidad de la población incluida en tales registros. Creemos que el tipo de estudios, como el que hemos diseñado, basado en los datos de un único centro aporta las ventajas de la homogeneidad de la población, de los cuidados pre y postoperatorios y de los criterios de selección de pacientes para la cirugía. Además, tiene la ventaja de que todos los procedimientos han sido efectuados por el mismo

equipo de cirujanos lo que disminuye la influencia de la técnica quirúrgica personal sobre los resultados.

Las limitaciones metodológicas relacionadas con la heterogeneidad de la población estudiada y la recogida de datos retrospectiva han sido mitigadas con la metodología de emparejamiento por *propensity score*, la cual confiere a nuestro análisis un diseño cuasi-experimental³⁰¹.

Desafortunadamente, a pesar de que se ha demostrado que la DLCO es un factor pronóstico independiente de CPPs nosotros no hemos podido usarlo como variable en el análisis de emparejamiento por *propensity score* debido a la falta de medición rutinaria de la DLCO en nuestros casos antes de la publicación de las últimas guías ERS/ESTS¹⁴³.

Por otro lado, al tratarse de un estudio retrospectivo, no hemos podido comprobar las cifras de HbCO en sangre previa a la intervención quirúrgica que podrían confirmar o no el cese del hábito tabáquico en pacientes exfumadores previo a la cirugía con objeto de clasificarlos de un modo más objetivo en uno u otro grupo (casos y controles). Se admite que en no fumadores el porcentaje de HbCO en sangre debería estar en cifras inferiores al 2% mientras que en fumadores pueden alcanzar hasta el 10%. En muchas ocasiones, las cifras elevadas de HbCO podrán atribuirse al consumo de tabaco, pero en otras pueden ser secundarias a la inhalación de CO en el domicilio o el entorno laboral del individuo^{302,303}.

6.5 Interpretación y análisis de los resultados

6.5.1 Análisis descriptivo de las variables continuas y categóricas en la serie global y en casos y controles

El análisis de los datos de la población de pacientes incluidos en el estudio es una muestra representativa de los pacientes con los que habitualmente trabaja nuestra unidad²⁵⁸.

La edad media de los pacientes de la serie se ajusta a la presentada en series similares^{188,218}, aunque es ligeramente menor que la descrita en otras^{187,220}.

Mason *et al.*²¹⁷ y Shimizu *et al.*¹⁸⁷ publicaron en su estudio una edad más avanzada en el grupo de exfumadores frente a los no fumadores, circunstancia atribuible al hecho de que el tabaco puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo precoz de patologías como el cáncer de pulmón o la EPOC. Sin embargo, a pesar de su historia tabáquica, los fumadores activos, al ser más jóvenes, suelen tener un mejor *performance status* y una mejor reserva respiratoria que los exfumadores recientes. En nuestro estudio, no hemos podido comprobar esta hipótesis ya que los exfumadores recientes eran más jóvenes que los fumadores activos.

El 14.29% de los pacientes incluidos en el estudio eran mujeres. Se trata de un hecho a destacar, dada la circunstancia de que algunos estudios^{3,187} incluyen sólo 1-5% de mujeres en sus series, a excepción de Mason *et al.*²¹⁷ que incluyen proporciones similares de hombres y mujeres en todos los subgrupos estudiados. En nuestra serie, el 14.75% de los casos eran mujeres, mientras que en los controles el porcentaje era ligeramente inferior (13.43%). Consideramos que esta circunstancia es relevante y puede atribuirse al reciente aumento de la prevalencia del cáncer de pulmón en mujeres.

El tipo de abordaje utilizado se puede haberse visto influido por la reciente incorporación de las técnicas de cirugía mínimamente invasiva. Probablemente en los últimos años se han llevado a cabo un mayor número de resecciones vía VATS. Sin embargo, este hecho no produce diferencias en los grupos.

El 82.80% de los pacientes de la serie global presentaban diagnóstico de CPNM, mientras que el 17.20% restante fue intervenido debido a otros diagnósticos (tumores metastásicos, otros tumores pulmonares primarios o enfermedades infecciosas). Estas cifras son similares a las presentadas por Stephan *et al.*¹³⁵ que describieron proporciones semejantes con un 81% de pacientes sometidos a resección pulmonar por neoplasia maligna primaria, un 10% por enfermedad metastásica pulmonar y el 9% restante por enfermedades pulmonares benignas como tuberculosis pulmonar o bronquiectasias. A pesar de que la diferencias no resultaron estadísticamente significativas, encontraron

que el 84% de los pacientes que desarrollaron alguna CPPs presentaban un diagnóstico previo de neoplasia pulmonar frente al 80% en el grupo de pacientes que no presentaron CPPs. En nuestra serie, el 72% de las CPPs se dieron en pacientes fumadores activos en el momento de la cirugía.

El tiempo medio de cese del hábito tabáquico en el grupo control fue de 2.07 meses. Este período de tiempo de cese del hábito podría coincidir en muchos casos con el diagnóstico de la lesión pulmonar o con la consulta que incentive el abandono del hábito.

6.5.2 Análisis descriptivo de la prevalencia de CPPs en la totalidad de la serie

La tasa de morbilidad respiratoria global tras lobectomía en la población estudiada (fumadores activos y exfumadores recientes con cese del hábito tabáquico de entre 1 y 16 semanas antes de la cirugía) es del 4.7% (18 pacientes).

Respecto a la mortalidad, aunque no se ha analizado, se registraron dos defunciones en la serie global, lo que supone una mortalidad del 0.53%.

Ningún estudio previo ha evaluado la prevalencia de CPPs en este grupo específico de pacientes, por lo que no disponemos datos para comparar.

Aunque la serie final ha sido estrictamente seleccionada, consideramos que los pacientes incluidos en el estudio son los que, de acuerdo con su estatus tabáquico, presentan un mayor riesgo de CPPs y mortalidad hospitalaria según todos los estudios publicados. Aún así, la mortalidad y prevalencia de CPPs descritas se encuentran por debajo de la presentada en otras series¹³⁵ que detallan una mortalidad tras lobectomía del 8% y una prevalencia de CPPs del 29%. La mortalidad descrita en nuestra serie, además, se encuentra por debajo de la que reflejan los registros de la base de datos europea¹ en los que la mortalidad hospitalaria tras lobectomía es del 2.1%.

6.5.3 Análisis descriptivo de las CPPs en casos y controles sin emparejar

En los casos (fumadores activos en el momento de la cirugía), la prevalencia de CPPs descrita fue del 5.3%.

Si bien es cierto que las series no son comparables debido a factores como los criterios de definición de CPPs y las complicaciones finalmente consideradas, la prevalencia presentada en nuestro estudio se encuentra por debajo de lo descrito en otros estudios. Groth *et al.*²²⁰ incluyeron cualquier complicación en su análisis y éstas alcanzaron el 44% en pacientes fumadores en el momento de la cirugía, mientras que la prevalencia encontrada de neumonía fue del 12% en este grupo de pacientes. Nakagawa *et al.*²¹⁸, Barrera *et al.*¹⁸⁸ y Bluman *et al.*³ describieron un 43.2%, un 23% y un 22% de CPPs en fumadores activos tras resección pulmonar. Nuestros resultados se acercan más a los publicados por Mason *et al.*²¹⁷ con una prevalencia del 6.9% de CPPs en fumadores activos. Shimuzo *et al.*¹⁸⁷ estudiaron específicamente la prevalencia de neumonías/atelectasias en su serie de 194 pacientes sometidos a resección pulmonar por cáncer de pulmón y encontraron que ésta alcanzaba el 8% en pacientes fumadores, mientras que la prevalencia de cualquier CPPs fue del 19% en este grupo de pacientes.

Respecto a los controles (exfumadores con cese del hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de la intervención), ningún estudio ha valorado el impacto del cese del hábito tabáquico en los 4 meses previos a la intervención quirúrgica, por lo que resulta difícil establecer comparaciones. En nuestra serie, la prevalencia descrita para este grupo de población es de 3.7%, que es escasamente inferior, aunque no significativamente diferente, de la presentada en el grupo de casos.

Aunque los puntos de corte establecidos por los distintos autores son diferentes, las prevalencias descritas nos permiten valorar a grandes rasgos las complicaciones presentadas en otras series. Shimuzo *et al.*¹⁸⁷ evaluaron la prevalencia de CPPs en exfumadores sin estratificarlos en función del tiempo de cese del hábito tabáquico, y encontraron un 23% de CPPs y, específicamente, un 5% de neumonía/atelectasias. Bluman *et al.*³ describieron un 12.8% de CPPs en exfumadores. Barrera *et al.*¹⁸⁸ determinaron la prevalencia de CPPs en pacientes exfumadores recientes (cese del

hábito <2meses) y exfumadores (cese del hábito >2meses), las prevalencias descritas fueron del 23% y 19%, respectivamente. Encontraron, por tanto, diferencias significativas en cuanto a la ocurrencia de CPPs en pacientes que nunca habían fumado comparado con aquellos con historia tabáquica previa. Sin embargo, las diferencias entre los diferentes subgrupos de fumadores y exfumadores no resultaron significativas. De manera similar, Nakagawa *et al.*²¹⁸ consideraron exfumadores recientes a aquellos pacientes con cese del hábito tabáquico de entre 2 y 4 semanas antes de la cirugía y exfumadores a aquellos con un cese superior a las 4 semanas. La prevalencia de complicaciones estos grupos de pacientes fue del 53.8% y 34.7%, respectivamente. Mason *et al.*²¹⁷ estratificaron de forma similar a los pacientes en función de su estatus tabáquico y describieron una prevalencia del 6.2% de CPPs en pacientes con cese del hábito tabáquico de entre 14 días y un mes antes de la cirugía y una prevalencia del 6.4% en aquellos con abandono del hábito de entre un mes y año previo a la cirugía. Groth *et al.*²²⁰ establecieron el punto de corte en un mes previo a la intervención y describieron complicaciones postoperatorias en el 18.8% de los exfumadores con cese del hábito inferior a un mes y en el 42.7% de los exfumadores con abandono del hábito tabáquico superior a un mes; además encontraron una prevalencia de neumonía del 6.3% y del 12.2% en cada grupo.

Al comparar el riesgo de CPPs entre ambos grupos, la *odds ratio* obtenida fue de 1.45 (IC 95%: 0.47-5-31), lo que indica que la fuerza de la asociación entre el estatus tabáquico y la ocurrencia de CPPs es discreta y sugiere que el tabaquismo activo en el momento de la cirugía es un factor de riesgo no demasiado importante para la ocurrencia de CPPs comparado con el cese del hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de la intervención. Además el intervalo de confianza incluye el valor 1, lo que demuestra que el riesgo de CPPs no es estadísticamente significativo.

La mayoría de estudios descritos comparan el riesgo de complicaciones frente a los no fumadores, que son considerados el valor de referencia y, en la mayoría de ellos, los autores realizan un ajuste de las *odds ratio* en función de las posibles variables de confusión. Sólo Bluman *et al.*³ aportan datos de riesgo de CPPs antes de realizar el ajuste por variables predictivas de CPPs y concluyen que los fumadores presentan 5.5 veces

más riesgo de desarrollar cualquier CPPs que los pacientes no fumadores. Sin embargo, el estudio prospectivo llevado a cabo por Barrera *et al.*¹⁸⁸ concluyó que el riesgo de neumonía era significativamente menor en pacientes que nunca habían fumado (3%) comparado con aquellos con historia tabáquica previa (11%, $p < 0.05$), sin embargo no encontraron diferencias entre los diferentes subgrupos de fumadores y exfumadores ($p = 0.17$). Además, comparando a los exfumadores recientes (cese inferior a 2 meses) con los fumadores activos no encontraron diferencias en cuanto a la ocurrencia de CPPs o neumonía ($p = 0.67$).

6.5.4 Análisis de las CPPs en los casos y controles emparejados

Tras el emparejamiento, una vez controladas, las posibles variables de confusión (edad, IMC, VEF_1 , VEF_1/CVF , tipo de abordaje y diagnóstico), se encontró una prevalencia de CPPs en los casos (fumadores activos) del 4.5% (6/134) y del 3.7% (5/134) en los controles (exfumadores con cese del hábito tabáquico de 1-16 semanas).

Al comparar el riesgo de CPPs en ambos grupos la *odds ratio* obtenida fue de 1.21 (IC 95%: 0.29-5.13, $p = 0.76$), lo que lo que indica, de nuevo, que la fuerza de la asociación entre el estatus tabáquico y la ocurrencia de CPPs es discreta y sugiere que el tabaquismo activo en el momento de la cirugía es un factor de riesgo no demasiado importante para la ocurrencia de CPPs. Además el intervalo de confianza incluye el valor 1, lo que demuestra que el riesgo de CPPs no es estadísticamente significativo. Además, el test de χ^2 ($p = 0.76$) sugiere que las diferencias encontradas son atribuibles a variaciones aleatorias y que no existe una asociación causal entre el estatus tabáquico y la ocurrencia de CPPs.

Aunque todos los estudios mencionados anteriormente, en general, comparan el riesgo de los pacientes exfumadores o fumadores activos frente a los nunca fumadores, los autores también llevan a cabo ajustes en sus modelos estadísticos para evitar el efecto de posibles variables de confusión. Para ello, Bluman *et al.*³ llevaron a cabo un análisis de regresión logística multivariante en el que incluyeron las variables que detectaron como predictivas de CPPs a través de la regresión logística univariante.

Tras el ajuste en el que incluyeron la edad, el IMC, la función pulmonar, nivel educativo, antecedentes de EPOC, comorbilidad cardiaca o pulmonar, tipo de cirugía y de anestesia, alteración radiográfica y tos crónica, concluyeron que los pacientes fumadores activos presentaban 4.2 veces más riesgo de CPPs que los nunca fumadores. Mason *et al.*²¹⁷ también calcularon las *odds ratio* ajustadas por riesgo basándose en un modelo de regresión logística multivariante. Encontraron que respecto a los pacientes nunca fumadores, los fumadores activos, los exfumadores de entre 14 días y un mes, los exfumadores de entre un mes y 12 meses y los exfumadores de más de 12 meses, presentaban un riesgo de 1.80 (p=0.03), 1.62 (p=0.14), 1.51 (p=0.20) y 1.29 (p=0.3) de CPPs, respectivamente. Es decir, sólo los pacientes fumadores activos presentaban de forma significativa un riesgo aumentado de CPPs. Nakagawa *et al.*²¹⁸ consideraron la edad, el sexo, las pruebas de función pulmonar y la duración de la cirugía potenciales variables de confusión y tras el ajuste, concluyeron que las *odds ratio* para la ocurrencia de CPPs en pacientes fumadores activos, exfumadores recientes y exfumadores con cese del hábito tabáquico superior a 1 mes comparado con nunca fumadores eran de 2.09 (IC 95%: 0.83-5.25), 2.44 (IC 95%: 0.67-8.89) y 1.03 (IC 95%: 0.47-2.26), respectivamente. Las *odds ratio* ajustadas de fumadores activos y exfumadores recientes indicaban un incremento de riesgo de CPPs en comparación con pacientes que nunca habían fumado, sin embargo, ninguna de estas diferencias era estadísticamente significativa. Los autores consideraron que el número de fumadores activos y exfumadores recientes incluidos en el estudio era pequeño comparado con el número de exfumadores y de pacientes que nunca habían fumado y que, por lo tanto, el poder para detectar alguna diferencias entre los grupos era débil.

Existen varias posibles explicaciones para la baja prevalencia de CPPs encontrada en nuestra serie y la ausencia de diferencias entre los diferentes grupos de pacientes estudiados tras llevar a cabo el ajuste por variables de confusión:

- 1) La detección de estadios precoces de cáncer de pulmón está incrementándose con la puesta en marcha y desarrollo de programas de cribado con TAC, lo que permite el uso de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la VATS para la resección de estas lesiones.

- 2) El manejo perioperatorio de los pacientes, incluyendo la selección de los mismos, la anestesia, la técnica quirúrgica, la analgesia postoperatoria y la fisioterapia respiratoria han mejorado en los últimos años.
- 3) Muchos de los pacientes con historia tabáquica valorados en consultas externas son evaluados mediante test de función pulmonar con objeto de optimizar mediante broncodilatadores su función respiratoria.

Consideramos que, debido a estos factores, la historia tabáquica no tiene un impacto significativo en la ocurrencia de CPPs y que tanto los pacientes fumadores como los exfumadores recientes pueden someterse a resección pulmonar con seguridad.

Por otro lado, en contra de lo publicado en otros estudios^{3,207,218,219}, este estudio demuestra que no existe un incremento paradójico de CPPs asociado con el cese del hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas previas a la intervención comparado con pacientes que continuaron fumando hasta el momento de la cirugía. Durante los primeros días tras el cese del hábito tabáquico, algunos pacientes refieren un incremento transitorio de la dificultad para expectorar las secreciones traqueo-bronquiales, posiblemente debido al incremento del volumen y viscosidad del esputo y la disminución de la irritación producida por el humo del tabaco que tiene como consecuencia una disminución de la tos. Por tanto, la retención de secreciones y la obstrucción de la vía aérea son las principales razones que explicarían este incremento de complicaciones. Al igual que nosotros, Barrera *et al.*¹⁸⁸ descartaron esta posibilidad al encontrar que la prevalencia de neumonía era significativamente menor en pacientes nunca fumadores comparado con fumadores activos y exfumadores recientes, sin embargo, no encontraron diferencias entre los diferentes grupos de exfumadores. Se trata del único estudio prospectivo publicado hasta la fecha y los resultados encontrados son similares a los nuestros. Dicho estudio proporciona evidencia de que el cese del hábito en las semanas inmediatas previas a la resección pulmonar por cáncer no se asocia con un incremento del riesgo de CPPs. De acuerdo con los autores, es cierto que los pacientes no fumadores presentan menores índices de CPPs y neumonía que los pacientes fumadores y exfumadores. Sin embargo, aunque el riesgo de neumonía

parece incrementarse ligeramente en los exfumadores más recientes, no alcanza la significación estadística.

Nuestro estudio demuestra que, en pacientes sometidos a lobectomía, el tabaquismo activo en el momento de la cirugía no incrementa el riesgo de CPPs comparado con el cese reciente (entre 1-16 semanas) del hábito tabáquico antes del procedimiento. Aunque se trata de un estudio retrospectivo la metodología de emparejamiento por *propensity score* confiere a nuestro análisis la solidez de un diseño cuasi-experimental. Ninguno de los estudios mencionados previamente^{3,187,188,217-221} que evalúan el efecto del cese preoperatorio del hábito tabáquico en los resultados tras resección pulmonar por cáncer de pulmón es un ensayo clínico aleatorizado y solo uno de ellos¹⁸⁸ es prospectivo. Además, la mayoría de los estudios incluyen tamaños muestrales pequeños y difieren en la clasificación de las diferentes subgrupos en función del estatus tabáquico y en los criterios de definición de las CPPs. Por estos motivos resulta difícil alcanzar conclusiones firmes sobre la eficacia del cese tabáquico preoperatorio.

6.6 Implicaciones en la práctica

La importancia de realizar una resección anatómica curativa temprana y la falta de evidencia que confirme el incremento del riesgo de CPPs en pacientes fumadores comparado con exfumadores con cese reciente del hábito tabáquico, no parecen justificar el retraso de la intervención quirúrgica ni la remisión de los pacientes a programas de deshabituación tabáquica con objeto de conseguir una abstinencia tabáquica previa a la intervención.

Los pacientes fumadores activos candidatos a lobectomía no presentan mayor riesgo de morbilidad respiratoria (4.5% frente a 3.7% exfumadores recientes) debido en gran parte, a la optimización del manejo perioperatorio de los pacientes candidatos a resección pulmonar. Sin embargo, no debemos olvidar que el cese del hábito tabáquico debería fomentarse en todos los pacientes candidatos a resección pulmonar, especialmente en aquellos pacientes diagnosticados de CPNM.

Es posible que el cese del hábito tabáquico pueda tener un efecto clínicamente más relevante en subgrupos quirúrgicos específicos conocidos por presentar un alto riesgo de complicaciones postoperatorias (por ejemplo aquellos que precisan una resección amplia tipo neumonectomía) pero no hay suficientes datos disponibles para confirmarlo.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

De lo anteriormente analizado podemos concluir:

1. En nuestra serie, la prevalencia de pacientes con hábito tabáquico activo sometidos a lobectomía pulmonar es superior a la descrita por otros autores.
2. La prevalencia de exfumadores recientes que han abandonado el hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de ser sometidos a lobectomía pulmonar es del 16%, dato aún no descrito en la literatura.
3. La prevalencia de exfumadores recientes que han abandonado el hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas es superior a la presentada en otros estudios con intervalos similares, aunque no iguales, de cese del hábito tabáquico.
4. La mortalidad en pacientes con hábito tabáquico activo o exfumadores recientes que han abandonado el hábito hasta 16 semanas antes de ser sometidos a lobectomía pulmonar es inferior a la publicada por otros autores.
5. En nuestra serie, la prevalencia de complicaciones respiratorias postoperatorias en pacientes con hábito tabáquico activo sometidos a lobectomía pulmonar es inferior a lo publicado en otros estudios.
6. Según nuestros resultados, la prevalencia de complicaciones respiratorias postoperatorias en pacientes exfumadores recientes, que han abandonado el hábito tabáquico entre 1 y 16 semanas antes de ser sometidos a lobectomía pulmonar es del 3.7%, dato aún no descrito en la literatura.
7. La prevalencia de complicaciones pulmonares postoperatorias en pacientes exfumadores recientes es inferior a la presentada en otros estudios con intervalos similares, aunque no iguales, de cese del hábito tabáquico.
8. Los resultados de nuestro estudio descartan la hipótesis de trabajo planteada ya que los pacientes sometidos a lobectomía pulmonar en situación de tabaquismo activo no tienen más riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias que

aquellos que han dejado el hábito recientemente (entre 1 y 16 semanas) antes del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. The ESTS Database Committee. Database Annual Report 2009 [consultado 21/01/2016]. Disponible en: http://www.ests.org/_userfiles/pages/files/ESTS%20201Silver_Book_FULL_PEF.pdf
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
3. Bluman LG, Mosca M, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883e9.
4. Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Encuesta Nacional de Salud de 2011/2012. Madrid: Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad; 2016. [consultado 21/01/2016]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/2DeterminantesSalud_DistribucionPorcentual.pdf
5. Hoffmann D, Hoffmann I. Letters to the editor, tobacco smoke components. *Beitr. Tabakforsch. Int.* 1998;18:49–52.
6. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: The MPOWER Package. WHO; Geneva, Switzerland: 2008. pp. 1–329.
7. Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC. Tobacco addiction. *Lancet* 2008 Jun 14; 371(9629):2027–38.
8. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2004. pp. 1–910.
9. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services; Atlanta, GA, USA: 2006. pp. 1–709.
10. Octavio Rodríguez Araujo, Tabaco: mentiras y exageraciones, 2010, ISBN 978-607-7521-03-7.
11. Linneo. *Species Plantarum*, 1753.
12. Cornwell J. Los científicos de Hitler: ciencia, guerra y el pacto con el diablo: Editorial Paidós; 2005.
13. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington: U.S.

- Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964.
14. Baker R.R. Smoke generation inside a burning cigarette: Modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Progress in Energy and Combustion Science*. 2006;32:373-385.
 15. Hoffmann D, Djordjevic MV and Hoffmann I. The changing cigarette. *Preventive Medicine*. 1997;26:427-434.
 16. Baker RR and Bishop LJ. The pyrolysis of non-volatile tobacco ingredients using a system that simulates cigarette combustion conditions. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*. 2005;74:145-170.
 17. Ding YS, Zhang L, Jain RB, Jain N, Wang RY, Ashley DL and Watson CH. Levels of Tobacco-Specific Nitrosamines and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Mainstream Smoke from Different Tobacco Varieties. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2008;17:3366-3371.
 18. Fowles J and Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*, 12 (2003), 424–430.
 19. Talhout et al. List of hazardous tobacco smoke components with their cancer and non-cancer inhalation risk values. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011;8(2):613-288.
 20. FDA, 2012a. Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke: Established list. US Food and Drug Administration. [consultado 21/01/2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/TobaccoProducts/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm297786.htm>.
 21. Francisco Camaralles y Rodrigo Córdoba. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Fuente: El País
 22. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease—The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010b.
 23. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–7.
 24. DeCesaris R, Ranieri G, Filitti V, Bonfantino MV, Andriani A. Cardiovascular effects of cigarette smoking. *Cardiology* 1992; 81:233e7.

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults and secondhand smoke rules and policies in homes and workplaces--United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Oct 27;55(42):1148-51.
26. Hasdai G, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes Jr DR. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:755-62.
27. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88-97.
28. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* 1996;81:1996-2003.
29. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272: H2337-42.
30. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257-67.
31. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167-76.
32. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117-9.
33. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784-8.
34. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardio-vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1044-1047.
35. Wang XL, Greco M, Sim AS, Duarte N, Wang J, Wilcken DE. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002;162:391-397.
36. Wang XL, Sim AS, Wang MX, Murrell GA, Trudinger B, Wang J. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *FEBS Lett* 2000;471:45-50.
37. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999;93:271-278.

38. Blache D. Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol* 1995; 268:H679 –85.
39. Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996;94:3109 –14.
40. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Rumley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3321–5.
41. Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and anti- thrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002;106: 905–8.
42. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med.* 1998;3:21–8.
43. Pretorius M, Rosenbaum DA, Lefebvre J, Vaughan DE, Brown NJ. Smoking impairs bradykinin-stimulated t-PA release. *Hypertension.* 2002;39:767–71.
44. Heijink IH, de Bruin HG, van den Berge M, et al. Role of aberrant WNT signalling in the airway epithelial response to cigarette smoke in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2013; 68(8):709-716.
45. McEachern EK, Hwang JH, Sladewski KM, et al. Analysis of the effects of cigarette smoke on staphylococcal virulence phenotypes. *Infect Immun.* 2015;83(6):2443-2452.
46. Richards CH, Platt JJ, Anderson JH, et al. The impact of perioperative risk, tumour pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg.* 2011;254:83-89.
47. Franks TJ, Galvin JR. Smoking-related “interstitial” lung disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(8):974-977.
48. Mehra D, Geraghty PM, Hardigan AA, Foronjy R. A comparison of the inflammatory and proteolytic effects of dung biomass and cigarette smoke exposure in the lung. *PLoS ONE.* 2012;7(12): e52889.
49. Doerschuk CM. Mechanisms of leukocyte sequestration in injured lungs. *Microcirculation.* 2001;8(2):71-88.
50. Woodru PG, Koth LL, Yang YH, et al. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1383-1392.
51. Pace E, Ferraro M, Minervini MI, et al. Beta defensin-2 is reduced in central but not in distal airways of smoker COPD patients. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33601.

52. Kim HP, Wang X, Chen ZH, et al. Autophagic proteins regulate cigarette smoke-induced apoptosis: protective role of heme oxygenase-1. *Autophagy*. 2008;4(7):887-895.
53. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004.
54. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General— Executive Summary*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.
55. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 [accessed 2015 Oct 5].
56. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer*. 1997;17(1):1-60.
57. Woloshin S, Schwartz L, Welch H. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(12):845-853.
58. Centers for Disease Control and Prevention. *Smoking-Attributable Mortality, Years of Potential Life Lost, and Productivity Losses United States, 2000-2004* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57(45):1226-1228.
59. Cobacho Tornell M. El coste de mortalidad asociado al consumo de tabaco en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:271-280.
60. Encuesta Nacional sobre Consumo de Tabaco. Vol 1502: *Boletín Epidemiológico Semanal*; 1981: 289-291.
61. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos J, Vigil E, Otero R. Lung Cancer Mortality Trends in Spain Between 1980 and 2005. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):70-74.
62. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Negri E, Vecchia C. Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol*. 2005;16:1597-1604.
63. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, et al. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J*. 2001;18:85–92.

64. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008;59(6):19–34.
65. Gerhardsson de Verdier M. The Big Three Concept. A Way to Tackle the Health Care Crisis? *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5:800-805.
66. Poe R, Dass T, Celebic A. Small airway testing and smoking in predicting risk in surgical patients. *Am J Med Sci*. 1982;283(2):57-63.
67. Dubey S, Charles A, Powell C. Update in Lung Cancer 2007. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:941–946.
68. Society AT. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153 (2): 861-865.
69. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:544-549.
70. McRobbie H, Thornley S. La importancia de tratar la dependencia tabáquica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:620-628.
71. Didilescu A, Hanganu S, Galie N, et al. The role of smoking in changing essential parameters in body homeostasis. *Pneumologia*. 2009;58(2):89-94.
72. Lavi S, Prasad A, Yang E, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:2621-2627.
73. Willett W, Green A, Stampfer M, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1303-1309.
74. Teo K, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647-658.
75. Wannamethee G, Shaper A, Macfarlane P, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*. 1995;91:1749-1756.
76. Goldstein L, Adams R, Alberts M, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:1583-1633.

77. Vardulaki K, Walker N, Day N, Duffy S, Ashton H, Scott R. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2000;87:195-200.
78. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD003041.
79. Hooi J, Stoffers H, Kester A, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care*. 1998;16: 177-182.
80. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease*. 2007;26:81-157
81. Ciro M, de Torres J, Montes de Oca M. Aspectos sistémicos y factores pronósticos. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):25-34.
82. Arson Y, Shoenfeld, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J258-265
83. Rennard S, Daughton D. Smoking cessation. *Chest Surg Clin N Am*. 2000;117:360S–364S.
84. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Ronmark E, Jonsson A, Jonsson E. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in Northern Sweden studies. *Respir Med*. 2003;97:115–122.
85. Cornwell W, Kim V, Song C, Rogers T. Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(3):257-266.
86. Turato G, Zuin R, Miniati M, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:105–110.
87. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8 T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:822–826.
88. Goldkorn T, Filosto S. Lung injury and cancer: Mechanistic insights into ceramide and EGFR signaling under cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(3):259-268.
89. Cohen B. Is pulmonary dysfunction the common denominator for the multiple effects of cigarette smoking? *Lancet*. 1978;2(8098):1024-1027.
90. Young R, Hopkins R, de Navidad T, Negro P, Metcalf P, Gamble G. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(82):380-386.

91. Papi A, Bellettato C, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114–1121.
92. Engels E. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8:605–615.
93. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin.* 2006;56:69–83.
94. Holtzman M, Tyner J, Kim E, Lo M, Patel A, et al. Acute and chronic airway responses to viral infection: implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:132–140.
95. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucus hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(3):613-617.
96. Nomura A, Stemmermann G, Chyou P, Marcus E, Buist A. Prospective study of pulmonary function and lung cancer. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):307-311.
97. Sobradillo Peña V. Estudio IBERPOC. Prevención del tabaquismo. 2000;2(3):139-140.
98. Soler Cataluña J, Martínez García M. Factores pronósticos de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2007;43(12):680-691.
99. Patel J, Bach P, Kris M. Lung Cancer in US women. A contemporary epidemic. *JAMA.* 2004;291:1763-1768.
100. Quoix E, Mennequier B. What's new in the epidemiology of Lung Cancer: the female aspect. *Breathe.* 2006;2:339-344.
101. Ramchandran K, Patel J. Sex differences in susceptibility to carcinogens. *Semin Oncol.* 2009;36(6):516-523.
102. Cote C, Chapman K. Diagnosis and treatment considerations for women with COPD. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):486-493.
103. Guerra S, Sherrill D, Venker C, Ceccato C, Halonen M, Martinez F. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900
104. Halbert R, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest Surg Clin N Am.* 2003;123:1684-1692.
105. Soriano J, Maier W, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax.* 2000;55:789-794.
106. Sterk P. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J.* 2004;23: 497-498.

107. Rabe K, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532–555.
108. Soriano J, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconemol.* 2007;43(1): 2-9.
109. Hardie J, Buist A, Vollmer W, Ellingsen I, Bakke P, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J.* 2002;20:1117-1122.
110. Rennard S. COPD: overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest Surg Clin N Am.* 1998;113:235S–241S
111. Mannino D. COPD: Epidemiology, Prevalence, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. *Chest Surg Clin N Am.* 2002;121:121S-126S.
112. Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:293-299.
113. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez-Ruiz C, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y delimitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-166.
114. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;118:981-989.
115. Price D, Crockett A, Arne M, et al. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD. *Prim Care Respir J.* 2009;18:216-223.
116. Canals-Borrajo G, Martínez-Andión B, Cigüenza-Fuster M, et al. Spirometry for detection of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Eur J Gen Pract.* 2010;16(4):215-221.
117. Miravittles M, Soriano J, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64:863-868.
118. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, López-Campos JL, Soriano JB, Ancochea J; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(7):247-57.

119. Rennard S, Decramer M, Calverley P, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20:799–805.
120. Buist A, Vollmer W, McBurnie M. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):703-708.
121. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of Chronic Bronchitis and COPD. A 1-Year Follow-up Study. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;123(3):784-791.
122. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, et al. α 1-Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with air ow obstruction in two large cohorts. *Chest*. 2010;138(5):1125-1132.
123. Alam S, Li Z, Atkinson C, Jonigk D, Janciauskiene S, Mahadeva R. Z α 1-antitrypsin confers a proin ammatory phenotype that con- tributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):909-931.
124. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD81 lymphocytes in patients with COPD. *Chest*. 2004;125(1):71-76.
125. Gaschler GJ, Skrtic M, Zavitz CC, et al. Bacteria challenge in smoke- exposed mice exacerbates in ammation and skews the in amma- tory pro le. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(8):666-675.
126. Lugade AA, Bogner PN, atcher TH, Sime PJ, Phipps RP, anavala Y. Cigarette smoke exposure exacerbates lung in ammation and compromises immunity to bacterial infection. *J Immunol*. 2014;192(11):5226-5235.
127. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet*. 2003; 362(9383):507-515.
128. Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The efect of the host’s iron status on tuberculosis. *J Infect Dis*. 2007; 195(12):1745-1753.
129. Cai M, Bonella F, He X, et al. CCL18 in serum, BAL uid and alveolar macrophage culture supernatant in interstitial lung dis- eases. *Respir Med*. 2013;107(9):1444-1452.
130. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proc Am orac Soc*. 2006;3(4):299-306.
131. Zwissler B ,Reither A .Preoperative abstinence from smoking. An outdated dogma in anaesthesia? *Anaesthetist* 2005;54:550e9.

132. Zacay G, Bedrin L, Horowitz Z, Peleg M, Yahalom R, Kronenberg J, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone or arginine vasopressin secretion in patients following neck dissection. *Laryngoscope* 2002;112:2020e4.
133. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630-641.
134. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, Steyn RS, Singh S, Naidu B. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax*. 2010;65(9):815-8. doi: 10.1136/thx.2009.123083.
135. Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000;118:1263–70.
136. Dales RE, Doinne G, Leech JA, et al. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 1993; 104:155–159
137. Amar D1, Munoz D, Shi W, Zhang H, Thaler HT. A clinical prediction rule for pulmonary complications after thoracic surgery for primary lung cancer. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1343-8.
138. Yepes-Temiño MJ, Monedero P, Pérez-Valdivieso JR; Grupo Español de Anestesia Torácica. Risk prediction model for respiratory complications after lung resection: An observational multicentre study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Nov 7. [Epub ahead of print]
139. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010;90:199–203.
140. Gómez-Hernández MT, Rodríguez-Pérez M, Novoa-Valentín N, Jiménez-López M, Aranda-Alcaide JL, Varela-Simó G. Prevalencia de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía torácica programada. *Arch Bronconeumol*.2013;49:297-302.
141. Boffa DJ, Dhamija A, Kosinski AS, Kim AW, Detterbeck FC, Mitchell JD et al. Fewer complications result from a video-assisted approach to anatomic resection of clinical stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:637–43.
142. Decaluwe H, Petersen RH, Hansen H, Piwkowski C, Augustin F, Brunelli A et al. Major intraoperative complications during video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections: an intention-to-treat analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:588–99.
143. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al; on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. *ERS/ESTS clinical guidelines*

- on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17-41.
144. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT; American College of Chest Physicians. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. 2nd ed. *Chest*. 2007;132 Suppl 3:161S-77S.
145. Rejali M, Rejali AR, Zhang L. Effects of nicotine on the cardiovascular system. *Vasc Dis Prev* 2005;2:135e44.
146. Ngaage DL, Martins E, Orkell E, Griffin S, Cale AR, Cowen ME, et al. The impact of the duration of mechanical ventilation on the respiratory outcome in smokers undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2002;10:345e50.
147. Schwilk B, Bothner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:348e55.
148. Yamashita S, Yamaguchi H, Sakaguchi M, Yamamoto S, Aoki K, Shiga Y, et al. Effect of smoking on intraoperative sputum and postoperative pulmonary complication in minor surgical patients. *Respir Med* .2004;98:760e6.
149. Warner DO. Preoperative smoking cessation: the role of the primary care provider. *Mayo Clin Proc* 2005;80:252e8.
150. Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K, et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 1993;114:753e6.
151. Nigrovic V, Wierda JMKH. Post-succinylcholine muscle pain and smoking. *Can J Anaesth* 1994;41:453e4.
152. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
153. Hans P, Marechal H, Bonhomme V .Effect of propofol and sevoflurane on coughing in smokers and non-smokers awakening from general anaesthesia at the end of a cervical spine surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:731e7
154. McKay RE, Bostrom A, Balea MC, McKay WR. Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via a laryngeal mask airway in smokers. *Anesth Analg* 2006;103:1147e54
155. Kim ES, Bishop MJ. Cough during emergence from isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87:1170e4.
156. Dennis A, Curran J, Sherriff J, Kinnear W. Effects of passive and active smoking on induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;73:450e2.

157. Teiria H, Rautoma P, Yli-Hankala A. Effect of smoking on dose requirements for vecuronium. *Br J Anaesth* 1996;76:154e5.
158. Latorre F, de Almeida MC, Stanek A, Kleemann PP. The interaction between rocuronium and smoking. The effect of smoking on neuromuscular transmission after rocuronium. *Anaesthesist*. 1997 Jun;46(6):493-5.
159. Rautoma P, Svartling N. Smoking increases the requirement for rocuronium. *Can J Anaesth*. 1998;45(7):651-4.
160. Puura AI, Rorarius MG, Laippala P, Baer GA. Does abstinence from smoking or a transdermal nicotine system influence atracurium-induced neuromuscular block? *Anesth Analg*. 1998;87(2):430-3.
161. Fletcher R. Smoking, age and the arterial-end-tidal PCO₂ difference during anaesthesia and controlled ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987;31(4):355-6.
162. Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain*. 2005;114(3):372-85.
163. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician*. 2008;11(5):643-53.
164. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114:837–846.
165. Hawn MT, Houston TK, Campagna EJ, et al. The attributable risk of smoking on surgical complications. *Ann Surg* 2011;254:914–20.
166. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg* 2013;148:755–62.
167. Schwilk B, Bothner U, Schraag S, Georgieff M. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:348e55.
168. Wellman JJ, Smith BA. Respiratory complications of surgery. In: Lubin MF, Walker HK, Smith RB, editors. *Medical management of the surgical patient*. 2nd ed. Boston: Butterworth; 1988.p.155e60
169. Schmid M, Sood A, Campbell L, Kapoor V, Dalela D, Klett DE, Chun FK, Kibel AS, Sammon JD, Menon M, Fisch M, Trinh QD. Impact of smoking on perioperative outcomes after major surgery. *Am J Surg*. 2015;210(2):221-229.e6.

170. Durand F, Berthelot P, Cazorla C, et al. Smoking is a risk factor of or- gan/space surgical site infection in orthopaedic surgery with implant materials. *Int Orthop* 2013;37:723–7.
171. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1365–74.
172. Chalon S, Moreno H Jr, Benowitz NL, Hoffman BB, Blaschke TF. Nicotine impairs endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(4):391-7.
173. Sagone Jr AL, Lawrence T, Balcerzak SP. Effect of smoking on tissue oxygen supply. *Blood* 1973;41:845–51.
174. Sørensen LT, Hemmingsen UB, Kirkeby LT, Kallehave F, Jørgensen LN. Smoking is a risk factor for incisional hernia. *Arch Surg* 2005;140:119.
175. Sharma A, Deeb AP, Iannuzzi JC, Rickles AS, Monson JR, Fleming FJ. Tobacco Smoking and Postoperative Outcomes After Colorectal Surgery. *Ann Surg* 2013;258: 296–300)
176. Haughey BH, Wilson E, Kluwe L, Piccirillo J, Fredrickson J, Sessions D, Spector G. Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(1):10-7.
177. Kamat AA, Brancazio L, Gibson M. Wound infection in gynecologic surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(5-6):230-4.
178. Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(6):1168-75.
179. Tennent TD, Calder PR, Salisbury RD, Allen PW, Eastwood DM. The operative management of displaced intra-articular fractures of the calcaneum: a two-centre study using a defined protocol. *Injury.* 2001;32(6):491-6.
180. Li GQ, Guo FF, Ou Y, et al. Epidemiology and outcomes of surgical site infections following orthopedic surgery. *Am J Infect Control* 2013;41:1268–71.
181. Mortasawi A, Ashraf MN, Grayson AD, Oo AY. Impact of smoking on the results of coronary bypass surgery. *Herz* 2004;29:310–316.
182. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Tolan M, Young V, McGovern E. Effect of smoking on short-term outcome of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86:517–523.

183. Utley JR, Leyland SA, Fogarty CM, Smith WP, Bert Knight E, Feldman GJ, Wilde EF. Smoking is not a predictor of mortality and morbidity following coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 1996;11:377– 384.
184. Sharif-Kashani B, Shahabi P, Mandegar MH, Saliminejad L, Bikdeli B, Behzadnia N, Heydari G, Sharifi H, Aidanlou S. Smoking and wound complications after coronary artery bypass grafting. *J Surg Res.* 2016;200(2):743-8.
185. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:84-88.
186. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, *et al.* Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1076–8.
187. Shimizu K, Nakata M, Hiramami Y, Maeda A, Tanemoto K. Recent results regarding the clinical impact of smoking history on postoperative complications in lung cancer patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7: 1001–6.
188. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS *et al.* Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoractomy. *Chest* 2005;127:1977–83.
189. Canver CC, Nichols RD, Kroncke GM. Influence of age-specific lung function on survival after coronary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):144-7.
190. Chang SS(1), Baumgartner RG, Wells N, Cookson MS, Smith JA Jr. Causes of increased hospital stay after radical cystectomy in a clinical pathway setting. *J Urol.* 2002;167(1):208-11.
191. Christakis GT(1), Fremes SE, Naylor CD, Chen E, Rao V, Goldman BS. Impact of preoperative risk and perioperative morbidity on ICU stay following coronary bypass surgery. *Cardiovasc Surg.* 1996;4(1):29-35.
192. Godtfredsen N, Lam T, Hansel T, *et al.* COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J.* 2008;32(4):844-853.
193. Hunter K, Garlick P, Broom I, Anderson S, McNurlan M. Effects of smoking and abstention from smoking on fibrinogen synthesis in humans. *Clin Sci.* 2001;100:459-465.
194. Eliasson B, Hjalmarson A, Kruse E, Landfeldt B, Westin A. Effect of smoking reduction and cessation on cardiovascular risk factors. *Nicotine & Tobacco Research.* 2001;3:249-255.
195. Terres W, Becker P, Rosenberg A. Changes in cardiovascular risk profile during the cessation of smoking. *Am J Med Sci.* 1994;97:242-249.
196. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:589-594.

197. Teo K, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*. 2006;368:647-658.
198. Rea T, Heckbert S, Kaplan R, Smith N, Lemaitre R, Psaty B. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137:494-500.
199. Robbins A, Manson J, Lee I, Satterfield S, Hennekens C. Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann Intern Med*. 1994;120:458-462.
200. Jonason T, Bergstrom R. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand*. 1987;221:253-260.
201. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al. Smoking cessation reduces post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2011;124:144–154. e8.
202. Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739-45.
203. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002 Jan 12;359(9301):114-7.
204. Wong J, Lam DP, Abrishami A, et al. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012;59:268–79.
205. McBride CM, Emmons KM, Lipkus IM. Understanding the potential of teachable moments: the case of smoking cessation. *Health Educ Res* 2003;18:156–70.
206. Sørensen LT(1), Hemmingsen U, Jørgensen T Strategies of smoking cessation intervention before hernia surgery--effect on perioperative smoking behavior. *Hernia*. 2007;11(4):327-33. Epub 2007 May 15.
207. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989;64:609– 616.
208. Arabaci U, Akdur H, Yigit Z. Effects of smoking on pulmonary functions and arterial blood gases following coronary artery surgery in Turkish patients. *Jpn Heart J* 2003;44:61.
209. He GW, Acuff TE, Ryan WH, Mack MJ. Risk factors for operative mortality in elderly patients undergoing internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1453–1461.

210. Boucher JM, Dupras A, Jutras N, Page V, LeLorier J, Gagnon RM. Long- term survival and functional status in the elderly after cardiac surgery. *Can J Cardiol* 1997;13:646–652.
211. Jones R, Nyawo B, Jamieson S, Clark S. Current smoking predicts increased operative mortality and morbidity after cardiac surgery in the elderly. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(3):449-53.
212. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Martinez-Dolz L, Moro J, Ortiz-Martinez V, Izquierdo MT et al. Impact of smoking on survival after heart transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:2377.
213. Baser S, Shannon V, Eapen G, et al. Smoking Cessation After Diagnosis of Lung Cancer Is Associated With a Beneficial Effect on Performance Status. *Chest Surg Clin N Am*. 2006;130:1784-1790.
214. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis or early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:b5569
215. Dresler CM, Bailey M, Roper CR, Patterson GA, Cooper JD. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest*. 1996;110(5):1199-202.
216. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, Dockx Y, Lauwers P, Hendriks J, Van Schil P. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(6):1432-7; discussion 1437-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.004. Epub 2011 Apr 17.
217. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, Grab JD, Murthy SC, Rice TW et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. *Ann Thorac Surg* 2009;88:362–70.
218. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of the postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest* 2001;120:705–10.
219. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Nesbitt JC, Putnam JB Jr. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):420-5; discussion 425-6.
220. Groth SS, Whitson BA, Kuskowski MA, Holmstrom AM, Rubins JB, Kelly RF. Impact of preoperative smoking status on postoperative complication rates and pulmonary function test results 1-year following pulmonary resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;64:352–7.
221. Sardari Nia P, Weyler J, Colpaert C, Vermeulen P, Van Marck E, Van Schil P. Prognostic value of smoking status in operated non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47: 351–9.

222. Sawabata N, Miyoshi S, Matsumura A, Ohta M, Maeda H, Sueki H et al. Prognosis of smokers following resection of pathological stage I non-small-cell lung carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55: 420–4.
223. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: CD002294.
224. Slatore CG, Au DH, Hollingworth W. Cost-effectiveness of a smoking cessation program implemented at the time of surgery for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:499–504.
225. Mani K, Wanhainen A, Lundkvist J, et al. Cost-effectiveness of intensive smoking cessation therapy among patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;54:628–36.
226. Bunn WB, Stave GM, Downs KE, Alvir JM, Dirani R Effect of smoking status on productivity loss *Occup Environ Med.*, 48 (2006), pp. 1099-1108
227. Kahende JW, Adhikari B, Maurice E, Rock V, Malarcher A. Disparities in health care utilization by smoking status-NHANES 1999-2004 *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6:1095-1106.
228. Wagner EH, Curry SJ, Grothaus L, Saunders KW, McBride CM. The impact of smoking and quitting on health care use. *Arch Intern Med.* 1995;155:1789-1795.
229. Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, Aranda JL, Novoa NM, Varela G. The risk of death due to cardiorespiratory causes increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:93-97
230. Varela G, Ballesteros E, Jiménez MF, Novoa N, Aranda JL. Cost-effectiveness analysis of prophylactic respiratory physiotherapy in pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg,* 2006;29:216-20
231. Fernandez FG, Falcoz PE, Kozower BD, Salati M, Wright CD, Brunelli A. The Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Databases: joint standardization of variables definitions and terminology. *Ann Thorac Surg* 2015;99:368–76.
232. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 388-416, 2005.
233. CDC/NHSN. Surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf(30 01 2016, date last accessed).

234. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123(Suppl 1):21–49S.
235. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999;340:937–44.
236. Wright CD, Gaissert HA, Grab JD, O'Brien SM, Peterson ED, Allen MS. Predictors of prolonged length of stay after lobectomy for lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database risk-adjustment model. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1857–65; discussion 65.
237. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. *J Thorac Oncol* 2008;3:781–92.
238. Byrne MM, Weissfeld J, Roberts MS. Anxiety, fear of cancer, and perceived risk of cancer following lung cancer screening. *Med Decis Making* 2008;28:917–25.
239. Wightman JA. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1968;55: 85–91.
240. Theadom A, Cropley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob Control* 2006;15:352–8.
241. Moores LK. Smoking and postoperative pulmonary complications. An evidence-based review of the recent literature. *Clin Chest Med* 2000;21:139 – 46, ix–x.
242. Warner MA, Divertie MB, Tinker JH. Preoperative cessation of smoking and pulmonary complications in coronary artery bypass patients. *Anesthesiology* 1984;60:380 –3.
243. Erhunmwunsee L, Onaitis MW. Smoking cessation and the success of lung cancer surgery. *Curr Oncol Rep.* 2009;11:269-74.
244. Yoshino I, Kawano D, Oba T, Yamazaki K, Kometani T, Maehara Y. Smoking status as a prognostic factor in patients with stage I pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1189-93.
245. Bryant A, Cerfolio RJ Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest.* 2007;132:185-92.
246. Chen J, Jiang R, Garces YI, Jatoi A, Stoddard SM, Sun Z, Marks RS, Liu Y, Yang P. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Lung Cancer.* 2010;67(2):221-6.
247. Abolhoda A, Liu D, Brooks A, Burt M. Prolonged air leak following radical upper lobectomy: an analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 1998;113:1507–10.

248. Vahl CF, Tochtermann U, Gams E, Hagl S. Efficiency of a computer network in the administrative and medical field of cardiac surgery. Concept of and experience with a departmental system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(12):632-8.
249. Gómez MT, Jiménez MF, Aranda JL, Rodríguez M, Novoa NM, Varela G. The risk of bilobectomy compared with lobectomy: a retrospective analysis of a series of matched cases and controls. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jul;46(1):72-5.
250. Berry MF, D'Amico TA. Complications of thoracoscopic pulmonary resection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19: 350-4.
251. Sirbu H, Busch T, Aleksic I, Lotfi S, Ruschewski W, Dalichau H. Chest re-exploration for complications after lung surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:73-6.
252. Palffy G, Forrai I, Csekeo A, Kulka F. Analysis of reoperations after 10,000 lung resections. *Zentralbl Chir* 1984; 109:72-80.
253. Montesano G, Nasti AG, Angelici AM, Bertagni A, Palumbo P, Vietri F, et al. Reoperations in lung surgery. *Ann Ital Chir* 2002;73:113-6.
254. Yang Y, Gao W, Zhao H, Yang Y, Shi J, Sun Y, Hu D. Risk factors and consequences of perioperative reoperation in patients undergoing pulmonary resection surgery. *Surgery*. 2016;159(2):591-601.
255. Burkhart HM, Allen MS, Nichols FC 3rd, Deschamps C, Miller DL, Trastek VF, Pairolero PC. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(4):670-5.
256. Martin-Ucar AE, Nicum R, Oey I, Edwards JG, and Waller DA. En-bloc chest wall and lung resection for non-small cell lung cancer. Predictors of 60-day non-cancer related mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(6):859-864.
257. Reeve J.C., Nicol K., Stiler K., McPherson K.M., Birch P., Gordon I.R., Denehy L. Does physiotherapy reduce the incidence of postoperative complications following pulmonary resection via open thoracotomy? A preliminary randomised single-blind clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1158-1167.
258. Novoa N, Ballesteros E, Jiménez M, Aranda J, Varela G. Chest physiotherapy revisited: evaluation of its influence on the pulmonary morbidity after pulmonary resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):130-134.
259. Raupach T, Quintel M, Hinterthaler M. Preoperative Smoking Cessation in Patients with Lung Cancer. *Pneumologie*. 2010 Nov; 64:694-700
260. Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Chest*. 2005;128(4):2282-8.

261. Ockene JK, Hosmer DW, Williams JW, Goldberg RJ, Ockene IS, Raia TJ 3rd. Factors related to patient smoking status. *Am J Public Health.* 1987;77(3):356-7.
262. Sridhar KS, Raub WA Jr. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. *Chest.* 1992;101(1):19-25.
263. Bryant J, Boyes AW, Hall A, Girgis A, D'Este C, Sitas F. Prevalence and factors related to smoking and smoking cessation 6 months following a cancer diagnosis: a population-based study. *J Cancer Surviv.* 2016 Jan 13. [Epub ahead of print]
264. Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung. *Chest* 1982; 82:25–29
265. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, Murray GF, Lucas CL, Wilcox BR. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 1985;40(4):349-52.
266. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, et al. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994; 106:329S–330S
267. Rostad H, Naalsund A, Strand TE, Jacobsen R, Talleraas O, and Norstein J. Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27 (2): 325-328 doi:10.1016/j.ejcts.2004.11.006
268. Park B, Lee G, Kim HK, Choi YS, Zo JI, Shim YM, Kim J.. A retrospective comparative analysis of elderly and younger patients undergoing pulmonary resection for stage I non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2016 19;14(1):13. doi: 10.1186/s12957-015-0762-8.
269. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:424–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.085
270. Okami J, Higashiyama M, Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, Nakanishi Y, Tsuchiya R, Miyaoka E; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J Thorac Oncol.* 2009;4(10):1247-53.
271. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, Tsubota N. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(3):380-3.
272. Ferguson MK, Im HK, Watson S, Johnson E, Wigfield CH, Vigneswaran WT. Association of body mass index and outcomes after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):e94-9; discussion e99.

273. Mitsudomi T, Mizoue T, Yoshimatsu T, et al. Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1996; 61:218–222
274. Ribas J, Barbera JA, Mateu M, et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J*. 1998; 12:1429 –1435
275. Kearney D.J., Lee T.H., Reilly J.J., DeCamp M.M., Sugarbaker D.J. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. *Chest* 1994;105:753-759.
276. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30: 644–648.
277. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 999–1003.
278. Brunelli A, Sabbatini A, Xiume F, et al. A model to predict the decline of the forced expiratory volume in one second and the carbon monoxide lung diffusion capacity early after major lung resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* .2005;4: 61–65.
279. Varela G, Brunelli A, Rocco G, et al. Evidence of lower alteration of expiratory volume in patients with airflow limitation in the immediate period after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 417–422.
280. Yoshimi K, Oh S, Suzuki K, Kodama Y, Sekiya M, Seyama K, Fukuchi Y. Impact of Airflow Limitation on Comorbidities and Postoperative Complications in Patients Undergoing Thoracic Surgery: A Retrospective Observational Study. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Mar 1. [Epub ahead of print]
281. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:2008–18.
282. Cao C, Manganas C, Ang SC, Peeceeyen S, Yan TD. Video-assisted thoracic surgery versus open thoracotomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis of propensity score-matched patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2013;16:244–9.
283. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the ESTS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:366–78.

284. Falcoz P-E, Puyraveau M, Thomas P-A, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:602–9.
285. Erus S, Tanju S, Kapdağlı M, Özkan B, Dilege S, and Toker A. The comparison of complication, pain, quality of life and performance after lung resections with thoracoscopy and axillary thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* (2014) 46 (4): 614-619.
286. Sobue T, Suzuki T, Fujimoto I, Doi O, Tateishi R, Sato T. Prognostic factors for surgically treated lung adenocarcinoma patients, with special reference to smoking habit. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:33–9.
287. Halpern MT, Gillespie BW, Warner KE. Patterns of absolute risk of lung cancer mortality in former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:457–64.
288. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004;125:27–37.
289. Rodríguez M, Gómez MT, Jiménez MF, Aranda JL, Novoa NM, Varela G. The risk of death due to cardiorespiratory causes increases with time after right pneumonectomy: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:93-97
290. Hanagiri T, Sugio K, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M, Takenoyama M, Yasumoto K. Significance of Smoking as a Postoperative Prognostic Factor in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Oncol*. 2008;3:1127-32.
291. Lugg ST, Agostini PJ, Tikka T, Kerr A, Adams K, Bishay E, Kalkat MS, Steyn RS, Rajesh PB, Thickett DR, Naidu B. Long-term impact of developing a postoperative pulmonary complication after lung Surgery. *Thorax*. 2016;71(2):171-6.
292. Wellman J, Smith BA. Respiratory complications of surgery. In: Lubin MF, Walker HK, Smith RB, eds. *Medical management of the surgical patients*. 2nd ed. Boston: Butterworths, 198:155-60.
293. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. [Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(10):897– 903.
294. Sanchis J, Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Heras M. [New statistical methods in cardiovascular research]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):499–500.
295. Vélez, Marcela; Jaimes Barragán, Fabián; Egurrola, Jorge; 2013. Ronda clínica y epidemiológica. Uso de la puntuación de propensión (propensity score) en estudios no experimentales. *Iatreia* 26: 95-101.

296. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1983;70(1):41–55.
297. Gerstenblüth M, Pagano JP. Tratamiento de la endogeneidad y métodos de correspondencia en Stata. Montevideo: Universidad de la Republica; 2008. p. 23.
298. Silva Zamora C. Propensity Score: una aplicación en medicina. *Ciencia y Trabajo*. 2010;12(36):341–7.
299. Heinrich C, Maffioli A, Vázquez G. A primer for applying propensity-score matching. Washington D.C.: Inter-American Development Bank; 2010. p. 56.
300. Mauri L. Why we still need randomized trials to compare effectiveness. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1538–40.
301. Dehejia RH, Wahba S. Propensity Score-Matching methods for non experimental causal studies. *Rev Econ Stat* 2002;84: 151-161.
302. Puente-Maestu L, Bazonza N, Pérez MC, Ruiz de Oña JM, L. Rodríguez Hermosa L, Tatay E. Relación entre la exposición al humo del tabaco y las concentraciones de carboxihemoglobina y hemoglobina. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:339-43.
303. Castleden CM, Cole PV. Carboxyhaemoglobin levels of smokers and non-smokers working in the City of London. *Br J Ind Med*. 1975;32:115-118.

***ÍNDICE DE
ABREVIATURAS***

9. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebrovascular
 ADN: ácido desoxirribonucleico
 AMPs: péptidos antimicrobianos
 ASA: American Society of Anesthesiologist
 ATS: American Thoracic Society
 α 1-AT: alfa 1-antitripsina
 BR-EPI: Bronquiolitis Respiratoria – Enfermedad Pulmonar Intersticial
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention
 CO: monóxido de carbono
 CPM: cáncer de pulmón microcítico
 CPNM: cáncer de pulmón no microcítico
 CPPs: complicaciones pulmonares postoperatorias
 CV: capacidad vital
 CVF: capacidad vital forzada
 DAAT: déficit de alfa 1 antitripsina
 DMAE: degeneración macular asociada a la edad
 DLCO: difusión pulmonar de CO
 DLCOppo: difusión de CO predicha postoperatoria
 EACTS: European Association for Cardiothoracic Surgery
 EC: enfermedad coronaria
 eNOS: sintetasa de óxido nítrico endotelial
 EPI: enfermedad pulmonar intersticial
 EEUU: Estados Unidos
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 ERS: European Respiratory Society
 ESTS: European Society of Thoracic Surgery
 EtCO₂: presión de CO₂ al final del tidal
 EVP: enfermedad vascular periférica
 Hb: hemoglobina
 HbCO: carboxihemoglobina
 HBD2: defensina humana beta 2

- HELP- COMets: Carbon Monoxide Measure of Exposure to Tobacco Smoke
- HCL: histiocitosis de Células de Langerhans
- IAM: infarto agudo de miocardio
- IARC: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- IMC: Índice de masa corporal
- IPA: índice de paquetes año
- LBA: lavado bronquioalveolar
- MAP: médico de atención primaria
- NF-KB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- NO: óxido nítrico
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: *odds ratio*
- PaO₂: presión parcial arterial de O₂
- PaCO₂: presión parcial de CO₂ arterial
- PAH: hidrocarburos aromáticos policíclicos
- PAI-1: inhibidor del factor tisular del plasminógeno
- PCR: proteína C reactiva
- PFR: pruebas de función respiratoria
- PS: performance status
- QALY: años de vida ajustados por calidad
- RR: riesgo relativo
- RCRI: Revised Cardiac Risk Index
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- ThRCRI: Thoracic Revised Cardiac Risk Index
- TLRs: receptores de tipo Toll
- TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa
- t-PA: factor tisular del plasminógeno
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VATS: cirugía torácica video asistida
- VEF₁: volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
- VEF₁ppo: volumen espiratorio forzado en el primer segundo predicho postoperatorio

VEV: Valor Estadístico de la Vida

VO₂max: consumo máximo de oxígeno por minuto

ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo 1. Tabla. Lista establecida de sustancias y compuestos químicos identificados por la FDA como componentes nocivos y potencialmente nocivos en los productos de tabaco y en el humo del tabaco.

Sustancias o compuestos químicos	Toxicidad
Acetaldehído	CA, RT, AD
Acetamida	CA
Acetona	RT
Acroleína	RT, CT
Acrilamida	CA
Acrilonitrilo	CA, RT
Aflatoxina B1	CA
4-Aminobifenilo	CA
1-Aminonaftaleno	CA
2-Aminonaftaleno	CA
Amoníaco	RT
Anabasina	AD
o-Anisidina	CA
Arsénico	CA, CT, RDT
A- α -C (2-Amino-9H-pirido[2,3-b]indole)	CA
Benz[a]antraceno	CA, CT
Benz[j]aceantrileno	CA
Benceno	CA, CT, RDT
Benzo[b]fluoranteno	CA, CT
Benzo[k]fluoranteno	CA, CT
Benzo[b]furano	CA
Benzo[a]pireno	CA
Benzo[c]fenantreno	CA
Berilio	CA
1,3-Butadieno	CA, RT, RDT
Cadmio	CA, RT, RDT
Ácido cafeico	CA
Monóxido de carbono	RDT
Catecol	CA
Dioxinas/furanos clorados	CA, RDT
Cromo	CA, RT, RDT
Criseno	CA, CT
Cobalto	CA, CT
Coumarina	Prohibido en los alimentos
Cresoles (o-, m-, y p-cresol)	CA, RT

Crotonaldehído	CA
Ciclopenta[<u>c,d</u>]pireno	CA
Dibenz[<u>a,h</u>]antraceno	CA
Dibenzo[<u>a,e</u>]pireno	CA
Dibenzo[<u>a,h</u>]pireno	CA
Dibenzo[<u>a,i</u>]pireno	CA
Dibenzo[<u>a,l</u>]pireno	CA
2,6-Dimetilanilina	CA
Carbamato de etilo (uretano)	CA, RDT
Etilbenceno	CA
Óxido de etileno	CA, RT, RDT
Formaldehído	CA, RT
Furano	CA
Glu-P-1 (2-Amino-6-metildipirido[1,2- <u>a</u> :3',2'- <u>d</u>]imidazol)	CA
Glu-P-2 (2-Aminodipirido[1,2- <u>a</u> :3',2'- <u>d</u>]imidazol)	CA
Hidracina	CA, RT
Cianuro de hidrógeno	RT, CT
Indeno[1,2,3- <u>cd</u>]pireno	CA
IQ (2-Amino-3-metilimidazo[4,5- <u>f</u>]quinolina)	CA
Isopreno	CA
Plomo	CA, CT, RDT
MeA- α -C (2-Amino-3-metil)-9H-pirido[2,3- <u>b</u>]indol)	CA
Mercurio	CA, RDT
Metil etil cetona	RT
5-Metilcriseno	CA
4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK)	CA
Naftaleno	CA, RT
Níquel	CA, RT
Nicotina	RDT, AD
Nitrobenceno	CA, RT, RDT
Nitrometano	CA
2-Nitropropano	CA
<u>N</u> -Nitrosodietanolamina (NDELA)	CA
<u>N</u> -Nitrosodietilamina	CA
<u>N</u> -Nitrosodimetilamina (NDMA)	CA
<u>N</u> -Nitrosometiletilamina	CA
<u>N</u> -Nitrosomorfolina (NMOR)	CA
<u>N</u> -Nitrosornicotina (NNN)	CA
<u>N</u> -Nitrosopiperidina (NPIP)	CA
<u>N</u> -Nitrosopirrolidina (NPYR)	CA
<u>N</u> -Nitrososarcosina (NSAR)	CA
Nornicotina	AD
Fenol	RT, CT
PhIP (2-Amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5- <u>b</u>]pyridina)	CA

Polonio-210	CA
Propionaldehido	RT, CT
Óxido de propileno	CA, RT
Quinolina	CA
Selenio	RT
Estireno	CA
o-Toluidina	CA
Tolueno	RT, RDT
Trp-P-1 (3-Amino-1,4-dimetil-5H-pirido[4,3-b]indol)	CA
Trp-P-2 (1-Metil-3-amino-5H-pirido[4,3-b]indol)	CA
Uranio-235	CA, RT
Uranio-238	CA, RT
Acetato de vinilo	CA, RT
Cloruro de vinilo	CA

CA: Cancerígeno; RT: Tóxico Respiratorio; CT: Tóxico Cardiovascular; RDT: Tóxico de la Reproducción o el Desarrollo; SA: Sustancia Adictiva.