



11227
27
Ley

Universidad Nacional Autónoma de México

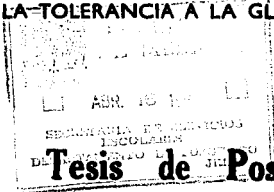
Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social

CONSECUENCIAS AGUDAS
DE LA INHALACION DE CIGARRILLOS
EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y LIPIDOS



Tesis de Postgrado

Que para obtener la especialidad en:

MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

Dr. Felipe Iniestra Flores



IMSS

México, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
HIPOTESIS.....	7
VARIABLES.....	7
TIPO DE ESTUDIO.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
ANALISIS ESTADISTICO.....	9
RESULTADOS.....	40
CONCLUSIONES.....	13
FIGURAS.....	44

ANTECEDENTES.

El humo del tabaco es un contaminante omnipresente personal y ambiental. Aunque el tabaco se ha usado en la cultura occidental durante más de 400 años, la inhalación del humo de cigarrillo es un fenómeno del siglo XX, con consecuencias médicas y económicas muy importantes. En los países industrializados, el consumo de cigarrillos es la causa principal de enfermedades e incapacidades evitables y de muerte prematura.

Se han identificado más de 400 sustancias en el humo del cigarrillo, entre ellas algunas farmacológicamente activas, antigénicas, citotóxicas, mutágenas y carcinógenas; estos efectos biológicos diversos constituyen el marco para comprender las consecuencias adversas del tabaco.

El humo del tabaco es un aerosol heterogéneo producido por la combustión incompleta de la hoja del tabaco. Está compuesta por una fase gaseosa en la que la materia en particular se dispersa. La fuente principal del humo surge de la boquilla durante las inhalaciones. Las fuentes secundarias del humo surgen entre las inhalaciones al final del extremo encendido y en la boquilla. La composición del humo depende de diversos factores, como son el tipo del tabaco, la temperatura de combustión, la longitud del cigarrillo, la porosidad del papel, los aditivos y los filtros. Los principales constituyentes de la hoja del tabaco son carbohidratos, ácidos orgánicos no grasos, compuestos con nitrógeno y resinas. La temperatura del cigarrillo varía de 30 grados centígrados en la boquilla y llega a 900 grados centígrados en el extremo encendido. En presencia de calor intenso algunos constituyentes del tabaco padecen pirólisis. Las sustan--

cias volátiles se destilan directamente en el humo. Las moléculas inestables se recombinan para generar otros compuestos (pirosíntesis.) La concentración de constituyentes del humo sucede cuando se filtra el humo por tabaco no quemado y se redestila en el extremo encendido. Algunas sustancias del tabaco pasan sin modificarse al humo del cigarrillo.

Es la nicotina de acuerdo al reporte de la US Surgeon General en 1979, el mayor componente del tabaco, con cifras aproximadas del 1 al 2 %. (1) La nicotina es una amina terciaria compuesta de un anillo de pirrolidona y piridina. El tabaco puro contiene nicotina-S-levorotatoria, pero el humo del tabaco contiene además el isomero-R, en cantidades que sobrepasan el 10 % del total de la nicotina presente. La nicotina-S es por mucho más potente que el estereoisomero. La nicotina tiene un pK de 8. A pH fisiológico, aproximadamente el 31 % de la nicotina se encuentra no-ionizada, y puede cruzar rápidamente las membranas celulares. La nicotina se une estereoespecíficamente con receptores de acetilcolina de ganglios autónomos, médula suprarrenal, uniones neuromusculares, y en el cerebro. Los receptores de la unión neuromuscular (receptores C 10) son bloqueados selectivamente por decametónio. Otros receptores de nicotina (receptores C 6) son bloqueados por hexametónio (en sistema nervioso periférico exclusivamente) o por mecamilamina (en el sistema nervioso central y periférico.) Los receptores C 6 son estimulados por bajas concentraciones de nicotina y son más relevantes para las acciones de la nicotina derivada del tabaco.

La nicotina cruza rápidamente la barrera hematoencefálica y se distribuye ampliamente en el cerebro. El paso a nivel de cerebro parece involucrar difusión pasiva y transporte activo por los plexos coroides.

Dentro del cerebro, la unión específica de la nicotina-S es mayor en hipotálamo, hipocampo, tálamo, cerebro medio, tallo cerebral y corteza cerebral. Así mismo, se encuentra en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y nigro-estriadas. Una consecuencia de la estimulación de receptores de nicotina, posiblemente localizados en áreas presinápticas, por exposición breve a la nicotina, resulta en la activación de varios sistemas neurohumorales, con liberación de acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, vasopresina, hormona de crecimiento, y ACTH. (2)

Muchos de los efectos de la nicotina sobre el sistema nervioso central son debidos a una acción directa sobre receptores cerebrales, aunque la activación del cerebro a través de nervios aferentes de quimiorreceptores de cuerpo carótideo y de pulmón pueden contribuir. La nicotina excita receptores nicotínicos en médula espinal, ganglios autónomos y médula suprarrenal, con la consiguiente liberación de epinefrina. La nicotina produce liberación de catecolaminas y facilita la liberación del estímulo eléctrico producido por neurotransmisores de nervios simpáticos y de vasos sanguíneos.

La inhalación de un cigarrillo o la infusión de nicotina, produce activación del sistema nervioso simpático. (2,3) En individuos sanos, esto resulta en aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, fuerza de contracción miocárdica, y del consumo de oxígeno por el miocardio. (4) Los cambios vasculares periféricos incluyen vasoconstricción cutánea, asociado con disminución de la temperatura de la piel, vasoconstricción sistémica, e incremento de flujo sanguíneo muscular. (5) El incremento en las concentraciones de epinefrina y norepinefrina, indica estimulación adrenergica y de médula suprarrenal.

renal. La vasoconstricción puede ser mediada por vasopresina, evidenciado por resultados que precisan que el tratamiento con antagonistas de vasopresina, reduce la constricción de vasos sanguíneos en la piel inducida por nicotina. Los niveles circulantes de lactato, glicerol y ácidos grasos libres se incrementan. Los efectos metabólicos y cardiovasculares son prevenidos por combinación de bloqueadores alfa y beta-adrenérgicos, lo cual indica que los efectos cardiovasculares producidos por la inhalación de cigarrillos son mediados por activación del sistema nervioso simpático. (3)

La inhalación aguda de cigarrillos produce una elevación de catecolaminas en sangre, causando un incremento en la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. (5,6) La literatura mundial contiene infinidad de reportes, que establecen que los fumadores tienen una presión arterial igual o incluso menor que los individuos no fumadores. (7) Esta aparente discordancia entre el consumo agudo y crónico de cigarrillos, puede ser explicado en parte por el desarrollo de tolerancia y por disminución del peso corporal de los individuos fumadores. (8,9)

La inhalación de cigarrillos produce incremento en los niveles circulantes de catecolaminas, vasopresina, hormona de crecimiento, ACTH, cortisol, prolactina, neurofisiina I, y beta-endorfinas; efectos mediados por nicotina. En mujeres el consumo de cigarrillos se ha asociado con menopausia temprana, y con incremento del riesgo de osteoporosis, asociado con niveles menores de estrógenos en fumadoras, en comparación con no fumadoras. (2)

El consumo moderado de cigarrillos, produce un incremento leve en los niveles de vasopresina, beta-endorfinas, y cortisol. Sin embargo, las concentraciones de cortisol medidas durante el día, no difieren de aquellas obtenidas en no fumadores.

Los estudios de la acción de la nicotina, sobre el metabolismo de los carbohidratos son contradictorios. La inhalación de cigarrillos puede incrementar los niveles de glucosa e insulina en cortos periodos, probablemente como resultado de reacción de estrés. Sin embargo, los fumadores habituales no muestran un metabolismo anormal de los carbohidratos. (2)

Los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol-lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se incrementan, mientras que los niveles de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se incrementan en fumadores crónicos. Cambios asociados a incremento en el riesgo de enfermedad coronaria. (10,11,12,14) Considerándose el tabaquismo, como el factor de riesgo mayor para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria, existiendo una correlación entre la morbilidad y mortalidad cardiovascular y el consumo de cigarrillos día. (13)

Las alteraciones en el metabolismo de lípidos, se consideran que son consecuencia de resistencia a la insulina, inducida por inhalación crónica de cigarrillos, teóricamente relacionada a efectos directos de la nicotina, monóxido de carbono, u otros agentes contenidos en el humo del tabaco. (13)

El presente estudio, se realizó para determinar las consecuencias agudas de la inhalación de cigarrillos en la tolerancia a la glucosa, insulina y lípidos, en pacientes sanos no fumadores y en fumadores sanos.

OBJETIVO.

**DETERMINAR LOS EFECTOS AGUDOS DE LA INHALACIÓN DE CIGARRILLOS
SOBRE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA, INSULINA Y LÍPIDOS.**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La inhalación de cigarrillos, en forma aguda produce alteraciones en la tolerancia a la glucosa, insulina, y lípidos?

HIPOTESIS.

H 0: La inhalación de cigarrillos, en forma aguda no produce alteraciones en la tolerancia a la glucosa, insulina y lípidos.

H 1: La inhalación de cigarrillos, en forma aguda produce alteraciones en la tolerancia a la glucosa, insulina y lípidos.

VARIABLES.

DEPENDIENTE: *Glucosa, insulina, péptido C, lípidos.*

INDEPENDIENTE: *Tabaquismo.*

TIPO DE ESTUDIO.

Prospectivo, comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO.

10 pacientes sanos no fumadores.

10 pacientes sanos fumadores.

MATERIAL Y METODOS.

CRITERIOS DE INCLUSION.

1. 40 individuos sanos no fumadores.
2. 40 individuos sanos fumadores, con inhalación de 40 ó más cigarrillos/día.
Tabaquismo de más de un año de evolución.
3. Mayores de 25 años.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

1. Diabetes mellitus.
2. Enfermedad endocrina, hepática o renal.
3. Hipertensión arterial sistémica.
4. Obesidad.

CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS.

Los dos grupos son experimentales, reuniendo los criterios de selección del estudio.

AMBITO GEOGRAFICO EN QUE SE DESARROLLO LA INVESTIGACION.

Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza. I.M.S.S. México, D.F.

RECURSOS MATERIALES.

Se utilizaron los recursos de la unidad, con participación del departamento de laboratorio y de Medicina Nuclear, para la realización de los estudios senatados en la metodología.

El estudio se realizó durante los meses de septiembre - diciembre de 1992, incluyendo pacientes que reunieron los criterios de inclusión al estudio. A todos se les realizó historia clínica, exploración física, determinación de biometría hemática completa, química sanguínea, exámen general de orina y pruebas de funcionamiento hepática.

Se incluyeron dos grupos, el primero de 10 pacientes sanos no fumadores y el segundo de 10 pacientes sanos fumadores, en cada uno de ellos se realizaron dos pruebas: a) inhalación de cigarrillos a los 0, 15, y 30 minutos; b) sin inhalación de cigarrillos (prueba testigo.) En ambos grupos se efectuó curva de tolerancia oral a la glucosa (75 g. de glucosa v.o.), con determinaciones de glucosa, insulina, péptido C a los 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Determinaciones de colesterol total, triglicéridos y electroforesis de lipoproteínas al inicio y término de las pruebas (0, 180 minutos.) Con toma de frecuencia cardíaca y presión arterial, cada 5 minutos durante el estudio (duración 180 minutos.)

ANALISIS ESTADISTICO.

Los valores de las variables son expresados en promedios. Se utilizó la prueba Student's t, con valores menores de $p < 0,05$, como significativos. Los resultados de glucosa, insulina y péptido C, se mostraran en areas bajo la curva.

RESULTADOS.

Las características basales de ambos grupos, fueron similares (tabla 1). En ambos grupos se observó aumento transitorio de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (fig. 1 y 2), durante la prueba con inhalación de cigarrillos ($p \leq 0.05$). En el grupo de fumadores, posterior a la inhalación de cigarrillos las cifras de frecuencia cardíaca descendieron en relación a los valores testigos; sin presentarse este fenómeno en el grupo de no fumadores. En los pacientes no fumadores únicamente existió incremento significativo de la presión arterial diastólica ($p \leq 0.05$), mientras que en los fumadores las cifras de presión arterial sistólica y diastólica se incrementaron significativamente ($p \leq 0.05$).

En los fumadores, se incrementó el área bajo la curva de glucosa (55.3 ± 14.15 mg/dl/h a 71.01 ± 14.56 mg/dl/h; $p \leq 0.02$), durante la inhalación de cigarrillos. Sin existir variaciones significativas en los no fumadores (47 ± 8.56 mg/dl/h a 47.74 ± 5.41 mg/dl/h; p NS). (fig. 3)

En el grupo de no fumadores, se observó incremento del área bajo la curva de insulina, sin embargo, estadísticamente no fueron significativos (17.43 ± 9.52 ul/ml/h a 20.67 ± 8.69 ul/ml/h; p NS). En comparación con el grupo de fumadores en los cuales el área bajo la curva de insulina, se incrementó significativamente durante la inhalación de cigarrillos (16.29 ± 5.94 ul/ml/h a 22.28 ± 7.75 ul/ml/h; $p \leq 0.005$). (fig. 4)

El área bajo la curva de péptido C, se incrementó en los pacientes fumadores (1.87 ± 0.5 ng/ml/h a 2.28 ± 0.49 ng/ml/h; $p \leq 0.05$) durante la inhalación de cigarrillos. Sin presentarse cambios significativos en los pacientes no fumadores (1.9 ± 0.8 ng/ml/h a 1.82 ± 0.59 ng/ml/h; p NS). (fig. 5)

Los valores séricos de triglicéridos, no mostraron variaciones significativas en ambos grupos. Con valores testigos de 90.8 ± 33.84 a 87.6 ± 40.93 mg/dl, diferencia 3.2 ± 16.16 mg/dl (p NS); durante la prueba de inhalación de cigarrillos, 102 ± 36.92 a 94.5 ± 41.47 , diferencia 7.5 ± 16.46 mg/dl (p NS), en el grupo de no fumadores. En lo que respecta al grupo de fumadores, los valores testigos fueron de 117.6 ± 44.91 a 106 ± 34.74 mg/dl, diferencia 11.6 ± 22.5 mg/dl (p NS); durante la inhalación de cigarrillos los valores fueron de 101 ± 37.38 a 106.6 ± 30.53 mg/dl, diferencia 5.4 ± 18.76 , (p NS). (fig. 6)

En ambos grupos se observó aumento de colesterol, durante la prueba de inhalación de cigarrillos y disminución del mismo durante la prueba testigo. En los no fumadores, los valores testigos fueron de 144.3 ± 15.76 a 135.5 ± 14.96 mg/dl, diferencia 8.8 ± 8.2 mg/dl, (p ≤ 0.05); durante la inhalación de cigarrillos de 134.1 ± 32.51 a 155.6 ± 52.06 mg/dl, diferencia 21.5 ± 21.72 mg/dl, (p ≤ 0.05).

En los fumadores, los valores testigos fueron de 152 ± 17.89 a 143.7 ± 17.03 mg/dl, diferencia 7.3 ± 5.73 , (p ≤ 0.05); mientras que durante la inhalación de cigarrillos fueron de 146.7 ± 32.11 a 158.9 ± 29.73 mg/dl, diferencia 12.2 ± 17.6 mg/dl, (p ≤ 0.05). (fig. 7)

Las elevaciones de colesterol, fueron a expensas de C-LDL, siendo los valores de la prueba testigo de 22 ± 15.37 mg/dl, y de 16.2 ± 5.35 mg/dl (p ≤ 0.01), durante la prueba con inhalación de cigarrillos (grupo de fumadores). En el grupo de no fumadores, no existieron cambios estadísticamente significativos, con valores testigos de 7.4 ± 12.85 mg/dl, y de 9.4 ± 13.75 mg/dl (p NS), durante la inhalación de cigarrillos. No se presentaron variaciones significativas estadísticamente en los valores de C- HDL, en ambos grupos de estudio. (fig. 8,9; tabla 2)

TABLA 1. CARACTERISTICAS BASALES.

VARIABLES	NO FUMADORES	FUMADORES
EDAD	28,5	29
M/H	5/5	5/5
IMC	25,5	25,6

Datos mostrados en promedios. IMC: índice de masa corporal.

TABLA 2. CONCENTRACIONES DE C-LDL y C-HDL.

C-LDL mg/dl	NO FUMADORES	FUMADORES
SIN FUMAR	107.6 ± 32.2 a 100.2 ± 20.8	106 ± 21.5 a 84 ± 25.8
FUMANDO	70.4 ± 24.2 a 79.8 ± 25.4	104.8 ± 26.0 a 121 ± 22.68
p	NS	0.01

C-HDL mg/dl	NO FUMADORES	FUMADORES
SIN FUMAR	39.2 ± 8.22 a 35.4 ± 4.54	39.8 ± 3.5 a 37.4 ± 4.33
FUMANDO	40.0 ± 11.9 a 43.6 ± 10.64	38.8 ± 1.64 a 40.0 ± 2.12
p	NS	NS

CONCLUSIONES.

En el presente estudio, se demuestra que los pacientes fumadores son más insulino-resistentes que los pacientes no fumadores. Los grupos de estudio fueron idénticos con respecto a edad, sexo, índice de masa corporal. Adicionalmente no existieron diferencias en actividad física o historia de consumo de alcohol. Teóricamente se ha especulado que la resistencia a la insulina, depende directamente de los efectos de la nicotina, monóxido de carbono, o cualquier otro agente contenido en el humo del tabaco. Las alteraciones en etapa aguda provocadas por la inhalación de cigarrillos, sobre el metabolismo de los lípidos arroja resultados no referidos en la literatura mundial, expresamente la modificación rápida de colesterol-lipoproteínas de alta densidad. Considerando que los efectos observados están íntimamente relacionados con la resistencia a la insulina. Obviamente se tendrán que realizar estudios que involucren un mayor número de pacientes, para corroborar estos resultados preliminares.

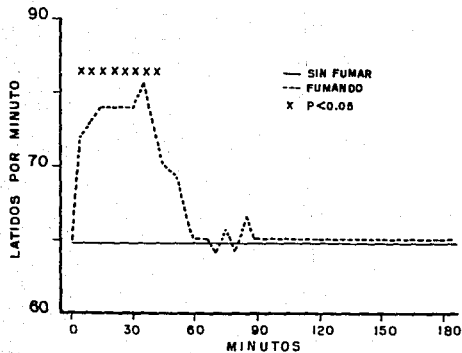
En conclusión, la inhalación de cigarrillos provocó:

1. Incremento en el área bajo la curva de glucosa, solo en fumadores.
2. Incremento en el área bajo la curva de insulina, solo en fumadores.
3. Incremento en el área bajo la curva de péptido C, solo en fumadores.
4. Incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial en no fumadores y fumadores.
5. Incremento de colesterol sérico y C-LDL, en fumadores y no fumadores.

LAS ALTERACIONES SUGIEREN QUE LA INHALACION DE CIGARRILLOS, CAUSA RESISTENCIA A LA INSULINA EN FORMA AGUDA.

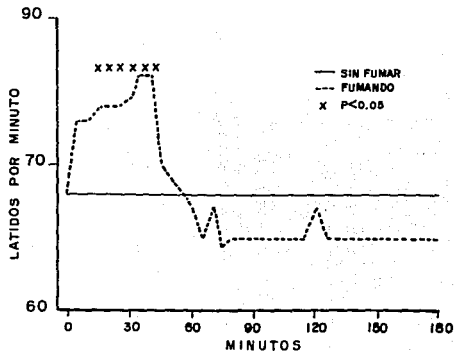
FIG. 1

FRECUENCIA CARDIACA



NO FUMADORES

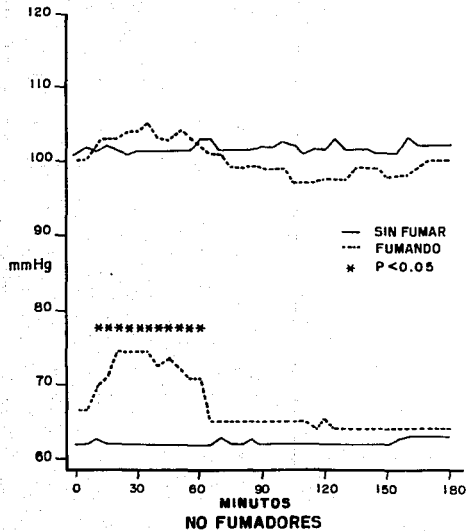
FRECUENCIA CARDIACA



FUMADORES

FIG. 2

PRESION ARTERIAL



PRESION ARTERIAL

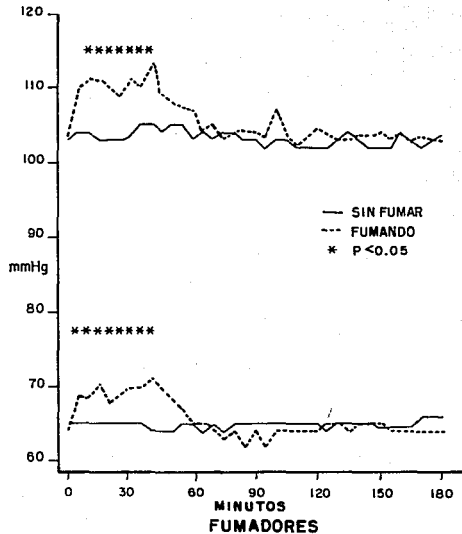
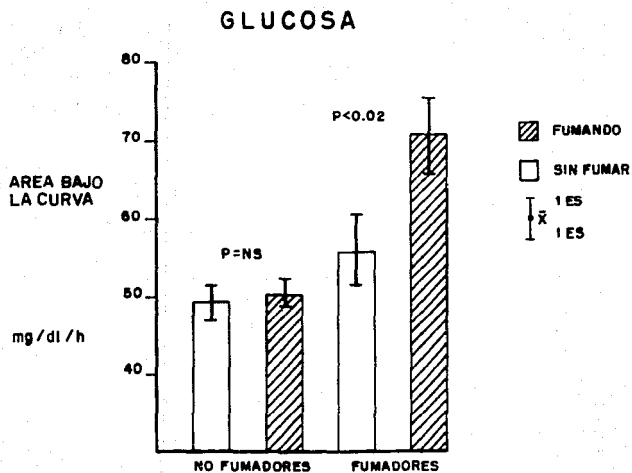
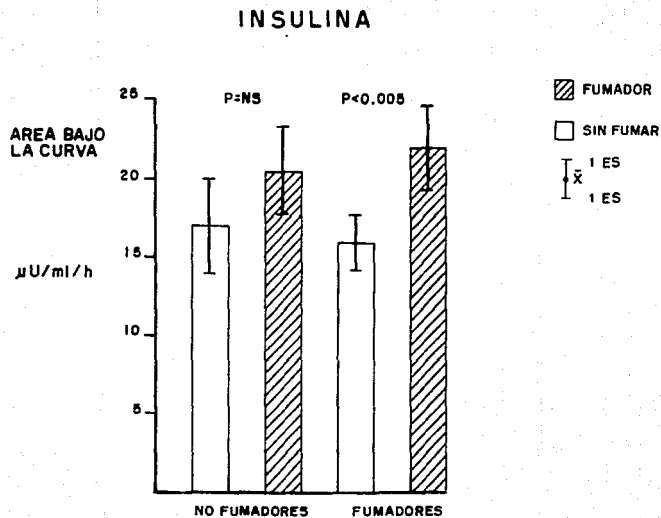


FIG. 3





PEPTIDO "C"

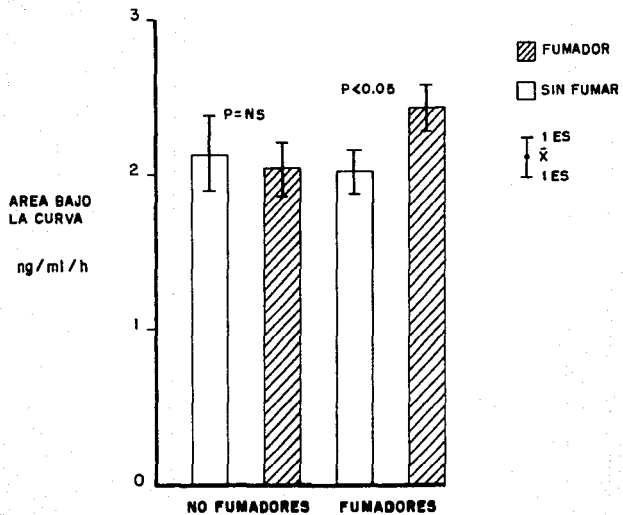


FIG. 5

TRIGLICERIDOS

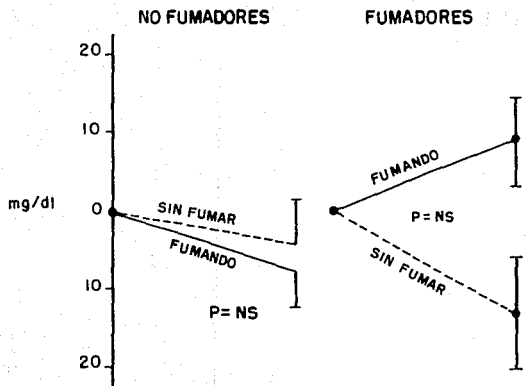
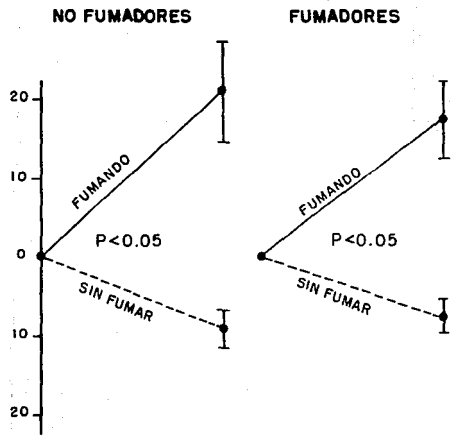


FIG. 6

FIG. 1

COLESTEROL



ESTA TESIS NO DEBE
ORIGEN DE LA
BIBLIOTECA

NO FUMADORES

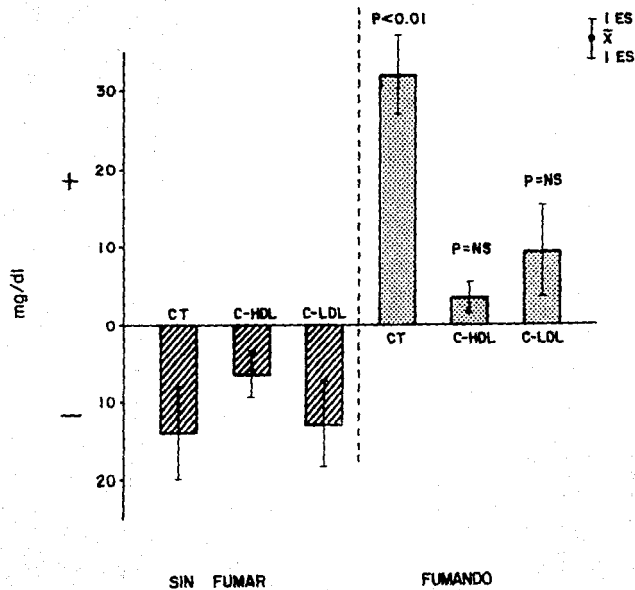
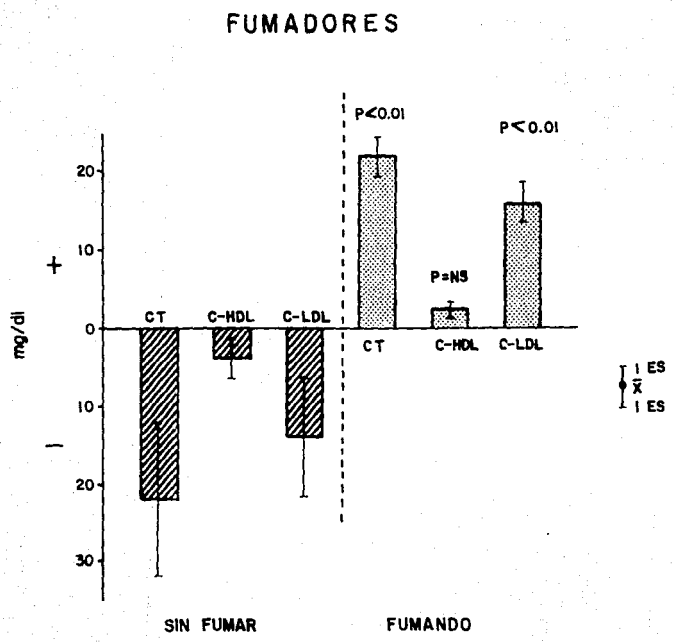


FIG. 6

FIG. 9



BIBLIOGRAFIA.

1. Council on Scientific Affairs. Health effects of smokeless tobacco. JAMA 1986;255:4038-44.
2. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine ----- addiction. N Engl J Med 1988;319:1318-30.
3. Cryer DE. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. N Engl J Med 1976; - 295:573-7.
4. Nicod P. Acute systemic and coronary hemodynamic and serologic responses to cigarette smoking in long-term smoker with atherosclerotic coronary artery di----- sease. J Am Coll cardiol 1984;4:964-71.
5. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the heart and peripheral circulation. Am Heart J 1988;115:263-66.
6. Tachmes L. Haemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content. Chest 1978;74:243-6.
7. Green MS. Blood pressure in smoker and non smokers: epidemiologic findings. Am Heart J 1986;111:932-40.
8. Mann SJ. Elevation of ambulatory systolic Blood pressure in Hypertensive smokers. A case-control study. JAMA 1991;265:2226-28.
9. Green MS. Cigarette smoking related to ambulatory blood pressure and heart rate. Am Heart J 1991;121:1569-70.
10. Carlson LA. Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm pro----- pective study: a 14 years follow up focusing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. Acta Med Scand 1979;206:351-60.
11. Craig WY. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations an analysis of published data. Br Med J 1989;298:784-88.
12. Willett W. Effects of cigarette smoking on fasting triglyceride, total cholesterol and high density lipoproteins cholesterol in women. Am Heart J 1983;105:447-21.
13. Facchini FS. Insulin resistance and cigarette smoking. Lancet 1992;339: - 1128-30.
14. Muscat JE. Cigarette smoking and plasma cholesterol. Am Heart J 1991; -- 121:141-47.