

**EFICACIA DE LA COOXIMETRÍA Y DEL CONSEJO  
MÍNIMO ANTITABACO EN PACIENTES FUMADORES  
TRASPLANTADOS RENALES**



**Rocío Seijo Bestilleiro**

**Tesis doctoral UDC – 2016**



---

**EFICACIA DE LA COOXIMETRÍA Y DEL CONSEJO  
MÍNIMO ANTITABACO EN PACIENTES FUMADORES  
TRASPLANTADOS RENALES**

---

**Rocío Seijo Bestilleiro**

**Tesis doctoral UDC – 2016**

---

**Directores:**

Salvador Pita Fernández

Francisco Valdés Cañedo

---

**Departamento de Medicina**



**D. Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de Medicina Preventiva  
y Salud Pública de la Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de  
Medicina Preventiva y Salud Pública**

**Y**

**D. Francisco Valdés Cañedo, Doctor en Medicina por la Universidad de  
A Coruña**

**Certifican**

**Que el trabajo contenido en la presente memoria y titulado:**

---

**EFICACIA DE LA COOXIMETRÍA Y DEL CONSEJO  
MÍNIMO ANTITABACO EN PACIENTES FUMADORES  
TRASPLANTADOS RENALES**

---

**Que para optar al grado de Doctor presenta Rocío Seijo Bestilleiro, Graduada  
en Enfermería, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las  
características precisas para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.**

**A Coruña, 8 de Junio de 2016**

**Fdo. Salvador Pita Fernández**

**Fdo. Francisco Valdés Cañedo**



## AGRADECIMIENTOS

---

Quiero agradecer a todas las personas que han hecho posible este trabajo y especialmente a aquellos que me han guiado durante estos años:

Agradecer en primer lugar a mis directores de tesis el Dr. Salvador Pita Fernández y el Dr. Francisco Valdés Cañedo por su estímulo, dedicación, profesionalidad y por la confianza que han depositado en mí durante todos estos años, ha sido y es un honor trabajar con ellos.

A los miembros del servicio de Epidemiología Clínica y Bioestadística, especialmente a Sonia, Carmen y Teresa por su trabajo, trato personal y por todos los momentos de la vida que hemos compartido.

A todos los que trabajan en trasplante, seguimiento y tratamiento de estos pacientes, especialmente al Dr. Ángel Alonso, a la Dra. Mercedes Cao y al Dr. Constantino Rivera por su dedicación y por el respeto que muestran siempre por la profesión Enfermera.

Agradecer a los pacientes trasplantados renales su participación y confianza, sin ellos no podría llevarse a cabo este trabajo.

A mi marido Julio, por su cariño, apoyo y comprensión. Por su esfuerzo y dedicación, porque mis sueños siempre se convierten en los suyos. A mis hijos Julia y Antón, por su alegría, porque un beso suyo puede cambiar el más triste de los días. A mis abuelos Francisco y Manuela, por enseñarme a ser constante y trabajar, porque todo esfuerzo tiene su recompensa; seguro que estarían muy orgullosos de este trabajo. A mis padres y a mi hermano Emilio.





**Los resultados obtenidos de dicho trabajo han sido financiados por el proyecto Nº Expediente PI11/01356, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2012- 2014 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación - Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)  
“Una manera de hacer Europa”**



---

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>1. RESUMEN DEL ESTUDIO</b> .....	15
2.1 Resumen.....	17
2.2 Resúmo.....	19
2.3 Abstract .....	21
<b>2. LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	23
<b>3. ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	25
<b>4. ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	27
<b>5. INTRODUCCIÓN</b> .....	29
5.1 Magnitud del problema del tabaquismo.....	29
5.2 Riesgo cardiovascular y tabaco .....	29
5.3 Insuficiencia renal .....	30
5.4 Efecto del tabaco sobre trasplante renal.....	34
5.5 Beneficios de dejar de fumar .....	36
5.6 Eficacia de intervenciones antitabaco .....	36
<b>6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	48
<b>7. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO</b> .....	52
<b>8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	54
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	56
9.1 Ámbito .....	56
9.2 Periodo .....	58
9.3 Tipo de estudio.....	58
9.4 Criterios de inclusión.....	58
9.5 Criterios de exclusión .....	59

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

9.6 Selección de la muestra .....	59
9.7 Proceso de aleatorización.....	62
9.8 Mediciones .....	62
9.9 Descripción de la intervención .....	65
9.10 Medición de la eficacia .....	68
9.11 Justificación del tamaño muestral.....	69
9.12 Análisis estadístico de los datos .....	70
9.13 Estrategia de búsqueda bibliográfica .....	71
<b>10. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES .....</b>	<b>72</b>
<b>11. RESULTADOS.....</b>	<b>74</b>
11.1 Características generales grupo intervención y control.....	74
11.2 Medición de la eficacia tras la intervención.....	76
11.3 Relevancia clínica de la intervención .....	82
<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>84</b>
12.1 Discusión .....	85
12.2 Limitaciones del estudio.....	90
12.3 Aportaciones .....	92
<b>13. CONCLUSIONES.....</b>	<b>94</b>
<b>14. PUBLICACIÓN DERIVADA DE LA TESIS .....</b>	<b>98</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>128</b>
A Hoja de información al paciente.....	129
B Consentimiento informado.....	135
C Test de Fagerström .....	137
D Test de Richmond .....	139
E Autorización del CEIC de Galicia.....	141





---

## 1. RESUMEN DEL ESTUDIO





## 1.1 RESUMEN

---

### **OBJETIVO**

Determinar en pacientes trasplantados renales fumadores, en fase de precontemplación, contemplación o preparación, la eficacia de la medición de monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría junto con el consejo breve para dejar de fumar a los 12 meses en comparación a un consejo breve aislado en relación a:

- a) Consumo de tabaco autodeclarado
- b) Tasas de abandono del tabaco
- c) Niveles de monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría
- d) Test de cotinina en orina negativos
- e) Grado de dependencia de la nicotina (test de Fagerström)
- f) Motivación al cambio (Etapas Prochaska, DiClemente)
- g) Motivación para dejar de fumar (test de Richmond)

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Ámbito:** Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC).

**Período de estudio:** Enero2012-Diciembre2015

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto con evaluación ciega.

**Criterios de inclusión/exclusión:** Adultos (>18años), trasplantados renales con injerto funcionando, fumadores en etapa de precontemplación, contemplación o preparación que den su consentimiento para participar.

**Intervención:** medición de monóxido de carbono (CO) exhalado junto con el consejo breve para dejar de fumar en comparación con consejo breve aislado.

**Tamaño muestral:** Grupo de intervención(n=56), grupo control(n=56) ( $\alpha=0.05$ ;  $\beta=0.20$ ; diferencia a detectar 13%).

**Mediciones:** Características sociodemográficas, factores de riesgo cardiovascular, información autodeclarada del hábito tabáquico, nivel de dependencia (Test de Fagerström), fase de abandono (Prochaska y Di Clemente), motivación para dejar de fumar (Test de Richmond), test de cotinina en orina y monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría.

**Análisis estadístico** Se comparó la tasa de respuesta de los pacientes en los dos brazos de estudio mediante un análisis bivariado y multivariante de regresión logística. Se calculó la relevancia clínica mediante el cálculo del riesgo relativo (RR), reducción relativa del riesgo (RRR), reducción absoluta del riesgo (RAR) y número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT).

### **RESULTADOS**

Se han objetivado diferencias significativas a los 12 meses entre el grupo de intervención y el grupo control en el monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría (ppm)

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

( $6.1 \pm 6.8$  vs.  $9.7 \pm 10.2$  ppm). Así como en carboxihemoglobina exhalada por cooximetría (% COHb) ( $1.2 \pm 1.2$  vs.  $2.0 \pm 2.4$  %). Los valores del test de cotinina en orina positivos han sido también estadísticamente diferentes al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control. En el grupo de intervención la prevalencia de positivos ha sido del 53.4% y en el grupo control del 74.2%. También se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el grupo control en diferentes momentos en el seguimiento en relación a motivación al cambio (estadios de Prochaska y DiClemente). A los 12 meses, en el grupo de intervención se encuentran más pacientes en estado de abandono del tabaco que en el grupo control (46.6% vs 32.3%). La misma tendencia se objetiva a los 6 meses. No se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos en las variables consumo de tabaco autodeclarado (nº cigarrillos/día), tasa de fumadores (%), dependencia a la nicotina (Test Fagerström) y motivación para dejar de fumar (Test Richmond). Aunque no se objetivan diferencias entre ambos grupos los valores de consumo autodeclarado de tabaco (nº cigarrillos/día), este valor es discretamente superior en el grupo control que en el grupo intervención a lo largo del seguimiento y la misma tendencia se objetiva en la dependencia a la nicotina (Test Fagerström).

Existe una alta concordancia entre el consumo de tabaco autodeclarado y el test de cotinina en orina positivo durante el seguimiento, medida por el índice de Kappa Los cocientes de probabilidad negativos con valores tan bajos muestran de cualquier forma que una negación de la exposición al tabaco por parte del paciente no la descarta. Por el contrario, un cociente de probabilidad positivo con valores tan altos como el obtenido a los 6 meses (40.41) indica que una afirmación positiva prácticamente confirma la exposición.

En el análisis multivariado (OR ajustado), tras tener en consideración las variables: edad al inicio del ensayo, consumo autodeclarado de tabaco, dependencia a la nicotina (Test Fagerström), motivación para dejar de fumar (Test Richmond), género y grupo se objetiva que las variables que tienen un efecto independiente para predecir positividad son el grupo de asignación al estudio, la motivación para dejar de fumar medida por el test Richmond basalmente y el consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día) basal. El estar en el grupo de intervención reduce significativamente el riesgo de test de cotinina en orina positivo (OR 0.39; 95% IC: 0.17-0.89). La mayor motivación para dejar de fumar reduce a su vez el riesgo de ser positivo (OR 0.83; 95% IC: 0.68-0.99) y el consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día) incrementa dicho riesgo. A más cigarrillos de consumo basal mayor riesgo de un resultado positivo (OR 1.09; 95% IC: 1.02-1.16).

La relevancia clínica de la intervención realizada se ha medido por medio de la confirmación del test de cotinina en orina a lo largo del seguimiento entre ambos grupos. A los 12 meses se objetiva que la intervención reduce un 28% la positividad del test de cotinina en orina en relación al grupo control. Por otra parte, el valor del NNT a los 12 meses, muestra que cada 5 pacientes en los que realizamos una intervención, logramos que uno deje de fumar.

### **CONCLUSIONES**

La utilización de la cooximetría, en pacientes trasplantados renales fumadores, se muestra como una intervención clínicamente relevante para reducir la exposición al tabaco.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

## 1.2 RESUMO

---

### **OBXETIVO**

Determinar en pacientes trasplantados renais fumadores en fase de precontemplación, contemplación ou preparación a eficaza da medición de monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría xunto co consello breve para deixar de fumar ós 12 meses en comparación cun consello breve illado en relación a:

- a) Consumo de tabaco autodeclarado
- b) Tasas de abandono do tabaco
- c) Niveis de monóxido de carbono (CO) en aire exhalado por cooximetría
- d) Test de cotinina en orina negativos
- e) Grao de dependencia d nicotina (test de Fagerström)
- f) Motivación ó cambio (Etapas Prochaska, DiClemente)
- g) Motivación para deixar de fumar (test de Richmond)

### **MATERIAL E MÉTODOS**

**Ámbito:** Servizo de Nefroloxía do Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)

**Periodo do estudo:** Xaneiro2012-Decembro2015

**Tipo de estudio:** Ensaio clínico aleatorizado, controlado e aberto con avaliación cega.

**Criterios de inclusión/exclusión:** Adultos (>18anos), trasplantados renais con inxerto funcionante, fumadores en etapa de precontemplación, contemplación ou preparación que dean o seu consentemento para participar.

**Intervención:** medición do monóxido de carbono (CO) exhalado xunto co consello breve para deixar de fumar en comparación cun consello breve illado.

**Tamaño da mostra:** Grupo de intervención(n=56), grupo control(n=56)( $\alpha=0.05$ ;  $\beta=0.20$ ; diferenza a detectar 13%).

**Medicións:** Características sociodemográficas, factores de risco cardiovascular, información autodeclarada do hábito tabáquico, nivel de dependencia á nicotina (Test de Fagerström), fase de abandono (Prochaska y Di Clemente), motivación para deixar de fumar (Test de Richmond), test de cotinina en ouriños e monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría.

**Análise estatístico:** Comparouse a taxa de resposta dos pacientes nos dous brazos do estudo mediante unha análise bivariado e multivariado de regresión loxística. Calculouse a relevanza clínica mediante o cálculo do risco relativo (RR), redución relativa del risco (RRR), redución absoluta do risco (RAR) e número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT).

### **RESULTADOS**

Obxetiváronse diferenzas significativas ós 12 meses entre o grupo da intervención e o grupo control no monóxido de carbono (CO) exhalado por cooximetría (ppm) ( $6.1 \pm 6.8$

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

vs.  $9.7 \pm 10.2$  ppm). Así como na carboxihemoglobina exhalada por cooximetría (% COHb) ( $1.2 \pm 1.2$  vs.  $2.0 \pm 2.4$  %). Os valores do test de cotinina en orioños positivos foron tamén estadísticamente diferentes ó remate do estudo entre o grupo da intervención e o grupo control. No grupo da intervención a prevalenza de positivos foi do 53.4% e no grupo control do 74.2%. Tamén se obxetivaron diferenzas estadísticamente significativas entre o grupo da intervención e o grupo control en diferentes momentos do seguemento en relación á motivación ó cambio (estadios de Prochaska e DiClemente). Ós 12 meses, no grupo da intervención encóntranse máis pacientes no estado de abandono do tabaco que no grupo control (46.6% vs. 32.3%). A mesma tendencia obxetívase ós 6 meses. Non se obxetivan diferenzas significativas entre ambos grupos nas variables consumo de tabaco autodeclarado (nº cigarrillos/día), tasa de fumadores (%), dependencia á nicotina (Test Fagerström) e motivación para deixar de fumar (Test Richmond). Aínda que non se obxetivan diferenzas entre ambos grupos nos valores de consumo autodeclarado de tabaco (nº cigarrillos/día), este valor é discretamente superior no grupo control que no grupo intervención ó longo do seguemento e a mesma tendencia obxetívase na dependencia á nicotina (Test Fagerström).

Existe unha alta concordancia entre o consumo de tabaco autodeclarado e o test de cotinina en ouriños positivo durante o seguemento, medida polo índice de Kappa Os cocientes de probabilidade negativos con valores tan baixos mostran de calquera forma que unha negación da exposición ó tabaco por parte do paciente non a descarta. Polo contrario, un cociente de probabilidade positivo con valores tan altos como o obtido ós 6 meses (40.41) indica que unha afirmación positiva practicamente confirma a exposición.

No análise multivariado (OR axustado), tras tener en consideración as variables: idade ó inicio do ensaio, consumo autodeclarado de tabaco, dependencia á nicotina (Test Fagerström), motivación para deixar de fumar (Test Richmond), xénero e grupo obxetívase que as variables que teñen un efecto independente para predecir positividade son o grupo de asignación ó estudo, a motivación para deixar de fumar medida por el test Richmond basalmente e o consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día) basal. Estar no grupo da intervención reduce significativamente o risco de test de cotinina en ouriños positivo (OR 0.39; 95% IC: 0.17-0.89). A maior motivación para deixar de fumar reduce a súa vez o risco de ser positivo (OR 0.83; 95% IC: 0.68-0.99) e o consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día) incrementa o dito risco. A máis cigarrillos de consumo basal maior risco dun resultado positivo (OR 1.09; 95% IC: 1.02-1.16).

A relevancia clínica da intervención realizada mediuse por medio da confirmación do test de cotinina en ouriños ó longo do seguemento entre ambos grupos. Os 12 meses obxetívase que a intervención reduce un 28% a positividade do test de cotinina en ouriños en relación ó grupo control. Por outra parte, o valor do NNT ós 12 meses, mostra que cada 5 pacientes nos que realizamos una intervención, logramos que un deixe de fumar.

## **CONCLUSIONES**

A utilización da cooximetría en pacientes trasplantados renais fumadores, móstrase como unha intervención clinicamente relevante para reducir a exposición ó tabaco.

## 1.3 ABSTRACT

---

### AIM

To determine, in smoking kidney transplant recipients, in the precontemplation, contemplation or preparation stage of change, the efficacy of exhaled carbon monoxide (CO) measurement plus smoking brief advice, in comparison to brief advice, to reduce smoking exposure and smoking behaviour in terms of:

- a) Pattern of tobacco use (self-reported tobacco use)
- b) Smoking cessation rates
- c) Carbon monoxide (CO) levels in exhaled air measured by cooximetry
- d) Negative urine cotinine test
- e) Nicotine dependence (Fagerström's test)
- f) Motivation to stop smoking (Prochaska and DiClemente's Stages of Change Model)
- g) Motivation to quit smoking (Richmond's test)

### MATERIAL AND METHODS

**Scope:** Nephrology Department, Complejo Hospitalario Univesitario A Coruña (CHUAC).

**Study period:** January 2012-December 2015

**Type of study:** Randomized, controlled, open clinical trial with blind evaluation.

**Inclusion / exclusion criteria:** Adults (>18 years), smoking kidney transplant recipients with a functioning graft, in the precontemplation, contemplation or preparation stage of change, who give their consent to participate.

**Intervention:** Exhaled carbon monoxide (CO) measurement plus brief advice to quit smoking, compared with isolated brief advice.

**Sample size:** Intervention group (n=56), control group (n=56) ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.20$ ; minimally clinical relevant difference 13%).

**Measurements:** Socio-demographic characteristics, cardiovascular risk factors, self-reported tobacco use, level of dependence (Fagerström's Test), motivation to quit smoking (Prochaska and Di Clemente's stage of change), motivation to stop smoking (Richmond's test), cotinine urine test and exhaled carbon monoxide (CO), measured by co-oximetry.

**Statistical analysis:** Patients' response in both study arms was compared using a bivariate and multivariate logistic regression analysis. Clinical relevance was calculated by means of the relative risk (RR), relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR) and the number needed to treat to reduce an event (NNT).

### RESULTS

At 12 months of follow-up, significant differences were found in exhaled CO measurements between the intervention and the control group ( $6.1 \pm 6.8$  vs.  $10.2 \pm 9.7$  ppm). Carboxyhemoglobin (% COHb) levels resulted also significantly lower in the

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

intervention group ( $1.2 \pm 1.2$  vs.  $2.0 \pm 2.4\%$ ). Furthermore, percentage of patients with a positive cotinine urine test at the end of the study was lower in the intervention than in the control arm (53.4% vs. 74.2%).

At different points in the follow-up, significant differences were also found between both groups of patients regarding their motivation to quit smoking, according with the Prochaska and DiClemente's stages of change. Therefore, at 12 months, there were more patients in the abandonment stage in the intervention than in the control group (46.6% vs. 32.3%). The same trend was observed at 6 months of follow-up.

No significant differences between both groups were determined in terms of self-reported tobacco use (number of cigarettes/day), smoking rate, nicotine dependence (Fagerstrom's test) nor in the motivation to stop smoking (Richmond's test). However, the trend was that patients in the intervention arm showed lower self-reported tobacco use and lower nicotine dependence during all the follow-up.

Agreement between self-reported tobacco use and urine cotinine test results was high, according to Kappa index results. However, low negative likelihood ratios indicate that a negative self-report does not rule out the smoking status. Conversely, a high positive likelihood ratio as that obtained at 6 months (40.41) indicates that a positive self-report almost confirm the exposure.

In the multivariate analysis (adjusted OR), after taking into account the variables: age at baseline, self-reported tobacco use, nicotine dependence (Fagerström's test), motivation to quit smoking (Richmond's test), gender and treatment group; variables with an independent effect to predict a positive cotinine urine test were: being assigned to the intervention group, motivation to quit smoking at baseline and baseline self-declared tobacco use. Being in the intervention group significantly reduces the risk of a positive cotinine urine test (OR=0.39; 95% CI: 0.17 to 0.89). The highest motivation to quit in turn reduces the risk of a positive result (OR=0.83; 95% CI: 0.68 to 0.99), whilst the self-declared tobacco consumption (cigarettes / day) increases the risk (OR 1.09; 95% CI: 1.02-1.16).

Clinical relevance of the intervention has been measured with regard to a negative cotinine urine test during the follow-up. At 12 months, the intervention reduces by 28% the probability of a positive urine test, in comparison with the control group. Moreover, the NNT at 12 months shows that in 5 patients where we do an intervention, get one stop smoking.

## **CONCLUSIONS**

The use of cooximetry, in smoking kidney transplant recipients, is shown to be a clinically relevant intervention to reduce tobacco exposure.

---

## 2. LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>CAEIG</b>	Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia
<b>CE</b>	Cigarrillos electrónicos
<b>CHUAC</b>	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
<b>CO</b>	Monóxido de carbono
<b>COHb</b>	Carboxihemoglobina
<b>EPIRCE</b>	Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>NNT</b>	Número necesario de pacientes a tratar
<b>ppm</b>	Partículas por millón
<b>RAR</b>	Reducción absoluta del riesgo
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RRR</b>	Reducción relativa del riesgo
<b>SEN</b>	Sociedad Española de Nefrología





---

### 3. ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> Clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) atendiendo al filtrado glomerular (FG).....	30
<b>TABLA 2.</b> Clasificación pronostica de la enfermedad renal crónica atendiendo al filtrado glomerular y albuminuria (KDIGO, 2012) .....	31
<b>TABLA 3.</b> Factores predictores de progresión de la ERC .....	33
<b>TABLA 4.</b> Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco según diferentes grupos de pacientes.....	37
<b>TABLA 5.</b> Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco según <i>diferentes metodologías</i> .....	39
<b>TABLA 6.</b> Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco según <i>diferentes profesionales</i> .....	41
<b>TABLA 7.</b> Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco con <i>farmacoterapia</i> .....	43
<b>TABLA 8.</b> Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco mediante <i>políticas de información</i> .....	44

<b>TABLA 9.</b>	
Variables del donante y receptor en la visita basal y de seguimiento.....	63
<b>TABLA 10.</b>	
Descripción de la intervención.....	66
<b>TABLA 11.</b>	
Evaluación de la eficacia durante el seguimiento.....	68
<b>TABLA 12.</b>	
Características de los pacientes según el grupo de intervención o control .....	75
<b>TABLA 13.</b>	
Evaluación basal de la exposición al tabaco en relación con: consumo de tabaco autodeclarado, dependencia a la nicotina, la motivación para dejar de fumar y fase de abandono del hábito tabáquico.....	76
<b>TABLA 14.</b>	
Evaluación de resultados durante el seguimiento.....	77
<b>TABLA 15.</b>	
Validez, seguridad y concordancia de lo declarado por el paciente comparándolo con la determinación de cotinina en orina.....	79
<b>TABLA 16.</b>	
Características de los pacientes según el resultado de cotinina en orina a los 12 meses según diferentes variables. Análisis univariado y multivariado de regresión .....	80
<b>TABLA 17.</b>	
Relevancia clínica de los resultados.....	82

---

## 4. ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Localización de A Coruña en el mundo .....	56
<b>FIGURA 2.</b> Provincia de A Coruña .....	57
<b>FIGURA 3.</b> Complejo Hospitalario Universitario A Coruña .....	57
<b>FIGURA 4.</b> Diagrama de flujo del estudio .....	60
<b>FIGURA 5.</b> Cooxímetro .....	67
<b>FIGURA 6.</b> Realización de una cooximetría.....	67
<b>FIGURA 7.</b> Probabilidad de test de cotinina en orina positivo a los 12 meses según el consumo autodeclarado de tabaco basal y el grupo .....	81
<b>FIGURA 8.</b> Probabilidad de test de cotinina en orina positiva a los 12 meses según la motivación para dejar de fumar (test Richmond) basalmente y el grupo .....	81



---

## 5. INTRODUCCIÓN

### 5.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA DEL TABAQUISMO

---

El tabaquismo es reconocido como un problema de salud pública importante, generando morbilidad y mortalidad evitable. El ser fumador se asocia a enfermedades cardiovasculares y cáncer (1).

En una publicación realizada en nuestro país se describe que “La prevalencia global del tabaquismo en 2012 ha sido del 23,62% y ha provocado 60.456 muertes. El 15,23% de las muertes ocurridas en España en 2012 son atribuibles al consumo de tabaco. El cáncer de tráquea-bronquios-pulmón en varones y otras cardiopatías en mujeres fueron las que más contribuyeron a dicha mortalidad. Los años potenciales de vida perdidos fueron 184.426 y la media de los años potenciales de vida perdido fue de 3,25 años en varones y de 2,42 en mujeres” (2).

### 5.2 RIESGO CARDIOVASCULAR Y TABACO

---

El fumar se asoció como factor independiente de enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arteriosclerótica (3).

La nicotina actúa sobre los receptores colinérgicos de la nicotina con una estimulación simpática. Incrementa la liberación de neurotransmisores incluyendo la epinefrina, dopamina, acetilcolina, serótina, vasopresina,

glutamato, óxido nítrico, calcitonina y beta endorfina. Es por ello que la nicotina puede contribuir a incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares por incrementos transitorio de la tensión arterial causando vasoconstricción coronaria y daño de la pared endotelial (3-9).

Se ha objetivado mayor riesgo de infarto en fumadores (10, 11) y en un estudio realizado en 52 países, el fumar se identificó con riesgo atribuible del 36% de riesgo de infarto de miocardio (12).

Fumar incrementa la mortalidad general y la cardiovascular (13, 14).

### 5.3 INSUFICIENCIA RENAL

La enfermedad renal crónica se define como la presencia durante al menos tres meses de  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (15, 16).

La enfermedad renal crónica se clasifica en diferentes estadios teniendo en cuenta el valor del filtrado glomerular (17-19) (TABLA 1).

**TABLA 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) atendiendo al filtrado glomerular (FG)**

Estadio	FG(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Descripción
1	>90	Daño renal con FG normal
2	60-90	Daño renal y ligero descenso del FG
3a	45-59	Descenso ligero – moderado del FG
3b	30-44	Descenso moderado del FG
4	IRC* 15-29	Descenso grave del FG
5	<15	Prediálisis
5D	Diálisis	Diálisis

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular. IRC\*: insuficiencia renal crónica

La presencia de enfermedad renal crónica se considera un marcador independiente de riesgo cardiovascular, la tasa de mortalidad cardiovascular es el triple en los diabéticos con nefropatía en comparación con los que no la

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

presentan (20, 21). También sabemos que los pacientes diabéticos con microalbuminuria persistente tienen un riesgo entre 10 y 20 veces mayor de desarrollar nefropatía diabética en comparación con los diabéticos normoalbuminúricos (22). Estos hechos han condicionado que, la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) haya propuesto una nueva clasificación en la que contempla, además del FG, la cuantificación de la albuminuria, lo que permite determinar el pronóstico de cara a las siguientes situaciones clínicas: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal (23) (TABLA 2).

**TABLA 2. Clasificación pronóstica de la enfermedad renal crónica atendiendo al filtrado glomerular y albuminuria (KDIGO, 2012)**

				Categorías de albuminuria.		
				Descripción de intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Aumento moderado 30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	Aumento grave > 300 mg/g > 30 mg/mmol
FG Estadios (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o elevado	> 90	■ No riesgo	■ Riesgo moderado	■ Riesgo alto
	G2	Descenso leve	60-89	■ No riesgo	■ Riesgo moderado	■ Riesgo alto
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	■ Riesgo moderado	■ Riesgo alto	■ Riesgo muy alto
	G3b	Descenso moderado	30-45	■ Riesgo alto	■ Riesgo muy alto	■ Riesgo altísimo
	G4	Descenso grave	15-29	■ Riesgo muy alto	■ Riesgo altísimo	■ Riesgo altísimo
	G5	Fallo renal	< 15	■ Riesgo altísimo	■ Riesgo altísimo	■ Riesgo altísimo

Nota: Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. Los distintos colores expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Las unidades de albuminuria representadas en la tabla: A1: inf 3 mg/mmol(normal) mg/mmol, A2= A/CR 3-30 mg/mmol, A3= A/CR≥ 30 mg/mmol.ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney int Suppl. 2013;3(1):1-308

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

Evitar o retrasar su aparición es de gran importancia ya que su presencia está asociada a un mayor riesgo cardiovascular (RCV), tanto mayor, cuanto mayor es el grado de insuficiencia renal y los niveles de excreción urinaria de albúmina. Esta asociación entre el grado de descenso del filtrado glomerular y el mayor RCV se presenta también en relación con el riesgo de muerte y de hospitalización (21).

La detección precoz de la enfermedad renal crónica nos permite estar en condiciones de tomar las medidas encaminadas a reducir o enlentecer su progresión y de esta forma reducir la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes mediante fundamentalmente la optimización del control glucémico y de la presión arterial (24-30) y de todas las medidas encaminadas a la reducción del RCV (tabaquismo, dislipemia, control de la obesidad, etc.). Así como la evitación de fármacos nefrotóxicos, contrastes yodados y el ajuste de la medicación del paciente a su función renal.

En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en nuestro país y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, se estimó que aproximadamente el 10% de la población adulta sufría de algún grado de ERC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5 aunque existían diferencias importantes con la edad (3,3% entre 40-64 años y 21,4% para mayores de 64 años)(31, 32).

La insuficiencia renal crónica es asu vez un problema de salud pública mundial que se incrementa progresivamente (33). Los cambios demográficos, la prevalencia de otras enfermedades crónicas, el diagnóstico de insuficiencias renales desconocidas y el incremento de factores de riesgo de la insuficiencia renal crónica pueden ser la explicación de este progresivo incremento (34, 35).



Los factores predictores de progresión de la ERC se muestran en la **TABLA 3** (15, 19). La actuación sobre dichos factores retrasará la progresión de la ERC.

**TABLA 3. Factores predictores de progresión de la ERC**

---

**FACTORES PREDICTORES DE LA PROGRESIÓN DE LA IRC**

---

Proteinuria  
 Hipertensión arterial  
 Diabetes mellitus  
 Enfermedad cardiovascular  
 Tabaquismo  
 Obesidad  
 Raza negra o asiática  
 Tratamiento crónico con AINES  
 Obstrucción del tracto urinario

---

El fumar representa uno de los factores asociados la progresión de la enfermedad renal (36). Como ya se comentó previamente además es un factor importante de riesgo cardiovascular.

La relación entre el hábito de fumar y el deterioro de la función renal en la población general ha sido documentado en la literatura (estudios MRFIT (37), estudio de Pinto-Sietsma et al. (38), PREVEND (39), estudio de Briganti et al. (40), estudio de Verhave et al. (41). Esta relación también se ha objetivado en pacientes diabéticos incrementando la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, disminuyendo el tiempo de entrada en diálisis (42-44).

Diversas investigaciones sobre las alteraciones inducidas por el tabaco en los riñones (engrosamiento pared arteriolar, proliferación de la íntima a nivel sobre todo de la arteria renal y arteriolas intrarrenales), parecen sugerir que la mayoría de las ERC en población fumadora se deben a la nefrosclerosis (45).

Las terapéuticas alternativas a la ERC son la diálisis y el trasplante renal. El paciente trasplantado renal recibe una cantidad de nefronas más reducida que lo deja en una situación similar a los pacientes con IRC y posible evolución a la IR, es por ello muy importante el control de los factores de riesgo cardiovascular, que como el tabaco, determinan la progresión a la enfermedad renal terminal.

#### **5.4 EFECTO DEL TABACO SOBRE TRASPLANTE RENAL**

---

Hay evidencia clínica que fumar tiene efectos adversos importantes en los resultados renales en varias enfermedades del riñón, tales como nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva, enfermedades glomerulares primarias, así como para los pacientes en hemodiálisis crónica (46-48). En pacientes trasplantados renales, que tenían un mayor riesgo de cáncer (49, 50) y enfermedad cardiovascular (51) que la población en general, fumar probablemente debe considerarse como un comportamiento más arriesgado.

A pesar de sus bien conocidos efectos perjudiciales, la prevalencia de tabaquismo es todavía alta, predominante en los países en desarrollo. La última encuesta de población Organización Mundial de la salud (OMS) demostró una tasa de 29% de tabaquismo en adultos en Europa (52). En España, la encuesta 2006 de salud nacional (NHS) estima una tasa de tabaquismo 29.5% en adultos mayores de 16 años (53), con aproximadamente 53.155 muertes atribuibles a fumar en el mismo año (54). La prevalencia de tabaquismo entre receptores de trasplante renal es más difícil de estimar y varía enormemente entre los estudios (55). En un trabajo anterior, encontramos que hasta el 41,7% de los pacientes trasplantados renales en nuestro centro eran fumadores al momento de trasplante y alrededor del 15% sigue fumando después del trasplante (56). Aunque esta cifra no es muy alta, el impacto del hábito de fumar sobre la probabilidad de eventos cardiovasculares en el seguimiento de los receptores de

trasplante renal es clínicamente relevante. Como se indica en un artículo anterior, a los 5 años y 10 años de seguimiento, el número de pacientes necesario a tratar (NNT) que tendría que dejar de fumar para prevenir un evento cardiovascular fue de 7 y 4, respectivamente (56).

Una revisión reciente (55) identificó 12 estudios en el período 1968-2009 reportando el efecto del tabaquismo sobre la supervivencia del trasplante de riñón (57-68). Aunque algunos de los estudios revisados mostraron resultados contradictorios, en general el consumo de cigarrillo fue asociado con un mayor riesgo de pérdida del injerto y muerte.

Más recientemente, un estudio a gran escala investigó el efecto de fumar en el trasplante de riñón tras los resultados en una cohorte retrospectiva de 41.705 receptores de trasplante renal de adultos en el sistema de datos Renal de Estados Unidos (69). El trabajo concluyó que, en comparación con los nunca fumadores, iniciar el consumo de tabaco después del trasplante se asocia con una mayor pérdida de injerto y menor supervivencia de los pacientes. Así mismo, un estudio prospectivo de 604 pacientes trasplantados renales en los países bajos demostró que fumar después de trasplante renal aumenta el riesgo de fracaso del injerto y mortalidad, mientras que haber fumado es un factor de riesgo para la mortalidad, pero no para la pérdida del injerto (70). Otro estudio reciente europeo en los receptores de injerto renal seleccionados al azar concluyó también que fumar es un factor de riesgo para daño renal tras trasplante renal (71).

Aunque hay evidencia de que fumar activamente juega un papel importante en la pérdida del injerto y mortalidad de los pacientes, esta información ha tenido hasta ahora poco impacto en el manejo de los pacientes. Basado en estos resultados, debe promoverse entre los pacientes sometidos a trasplante de riñón el abandono de hábito tabáquico.

## 5.5 BENEFICIOS DE DEJAR DE FUMAR

---

La evidencia disponible sugiere que fumar incrementa claramente el riesgo de enfermedad cardiovascular (72, 73) y que es el primer factor de riesgo prevenible de enfermedad cardiovascular (3, 74).

Los beneficios de dejar de fumar han sido demostrados en un amplio grupo de pacientes con enfermedad cardiovascular (75-78).

Por otra parte, los pacientes dejan de fumar con mayor probabilidad, si son aconsejados de ello por los profesionales de la salud (79). Por consiguiente el abandono del tabaco en el paciente con enfermedad renal debe ser un objetivo prioritario entre los profesionales sanitarios en el manejo de estos pacientes (32).

Las estrategias para abordar la dependencia al tabaquismo debe tener en cuenta no solo las diferentes metodologías (consejo mínimo, atención intensiva con utilización de fármacos, apoyo psicológico cognitivo-conductual individual o grupal) sino las características del paciente (fase en la que se encuentre, grado de dependencia a la nicotina, motivación para dejar de fumar y por los recursos sanitarios existentes en cada medio).

## 5.6 EFICACIA DE INTERVENCIONES ANTITABACO

---

Se han descrito en revisiones de la Cochrane la eficacia de intervenciones antitabaco en diferentes grupos de pacientes (**TABLA 4**), utilizando diferentes metodologías (**TABLA 5**), realizadas por diferentes profesionales (**TABLA 6**), usando fármacos diferentes (**TABLA 7**) y con diferentes políticas de información (**TABLA 8**).

**TABLA 4. Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco en diferentes grupos de pacientes**

EFICACIAS DEMOSTRADAS EN DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES	Referencia (año)	Ensayos Clínicos	Rev. sistemática /metanálisis	Conclusión
NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EDAD ESCOLAR	(80) Peirson L. (2015)	9	Rev. sistemática /metanálisis	Las <b>intervenciones conductuales en atención primaria mejoran los resultados de fumar para niños y jóvenes</b> . La evidencia sobre los componentes clave está limitada por la heterogeneidad en la estrategia de la metodología y la intervención. Los ensayos futuros deben centrarse en los enfoques de prevención o tratamiento adaptado, establecer una definición uniforme y la medición del consumo de tabaco , aislar los componentes de intervención óptimas , e incluir seguimiento a largo plazo
	(81) Thomas RE. (2015)	50	Rev. sistemática /metanálisis	Ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a sujetos que nunca habían fumado encontraron, al final del seguimiento, un efecto global significativo, con una <b>reducción media del 12% en el porcentaje de pacientes que se inician en el hábito tabáquico</b> , en comparación con los controles. Por el contrario, ninguno de los ensayos encontró un efecto significativo a corto plazo ( $\leq 1$ año). Sin embargo, combinado competencia social / influencias sociales mostró un efecto significativo en los dos períodos de seguimiento.
PERSONAS JÓVENES	(82) Carson KV. (2011)	25	Rev. sistemática	Hay algunas pruebas para apoyar la <b>efectividad de las intervenciones comunitarias en cuanto a la reducción del inicio del hábito de fumar en personas jóvenes</b> , aunque las pruebas no son sólidas y contienen varios fallos metodológicos.
PACIENTES CON TRASTORNO MENTAL	(83) Tsoi DT (2013)	34	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Bupropion aumenta las tasas de abstinencia de fumar en los fumadores con esquizofrenia</b> , sin poner en peligro su estado mental. <b>La vareniclina también puede mejorar las tasas de dejar de fumar</b> en la esquizofrenia, pero sus posibles efectos adversos psiquiátricos no pueden ser descartados. El refuerzo contingente puede ayudar a este grupo de pacientes a dejar de fumar y reducir el consumo de tabaco en el corto plazo. No fue posible encontrar pruebas convincentes de que otras intervenciones tienen un efecto beneficioso del consumo de tabaco en la esquizofrenia
INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS	(84) Thomsen T (2014)	30	Rev. sistemática /metanálisis	Existe evidencia de que <b>las intervenciones preoperatorios en fumadores de proporcionar apoyo conductual y ofreciendo TRN para dejar de fumar aumenta a corto plazo y puede reducir la morbilidad postoperatoria</b> . Un ensayo de la vareniclina comenzado poco antes de la cirugía ha demostrado un beneficio en el abandono a largo plazo, pero no detecta un efecto sobre la

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

				abstinencia temprana o de complicaciones postoperatorias. La intensidad de la intervención preoperatoria óptima sigue siendo desconocida. Sobre la base de las comparaciones indirectas y pruebas de dos ensayos pequeños, las intervenciones que comienzan cuatro a ocho semanas antes de la cirugía, incluir terapia semanal y usar TRN son más propensos a tener un impacto en las complicaciones y el abandono del hábito de fumar a largo plazo
INGRESADOS	(85) <i>Rigotti NA (2012)</i>	50	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Intervenciones conductuales de alta intensidad que se inician durante una estancia hospitalaria y que incluyen al menos un mes de contacto de apoyo después del alta, promueven dejar de fumar entre los pacientes hospitalizados.</b> El efecto de estas intervenciones fue independiente del diagnóstico de admisión del paciente y se encontró en el ámbito de la rehabilitación, así como los hospitales de agudos. No hubo pruebas del efecto de las intervenciones de menor intensidad o duración más corta. Esta actualización se encontró que la adición de TRN a la orientación intensiva aumenta significativamente las tasas de abandono sobre asesoramiento solo. Hay pruebas directas suficientes para concluir que la adición de bupropión o vareniclina al asesoramiento intensivo aumenta las tasas de abandono sobre lo que se logra con asesoramiento solo.
ADICTOS A DROGAS	(86) <i>Thurgood SL (2016)</i>	17	Rev. sistemática	<b>Terapia de reemplazamiento con nicotina, apoyo conductual y enfoques combinados parecen aumentar la abstinencia de fumar en los tratados para los trastornos por uso de sustancias.</b> Se requieren estudios de mayor calidad para fortalecer la base de pruebas
GESTANTES	(87) <i>Chamberlain C (2013)</i>	86	Rev. sistemática /metanálisis	Las <b>intervenciones psicosociales para apoyar a las pacientes a abandonar el hábito de fumar en el embarazo pueden aumentar la proporción de pacientes que dejan de fumar en la última etapa del embarazo</b> y reduce el bajo peso al nacer y los partos prematuros.
PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR	(88) <i>Dehghani (2015)</i> (89) <i>Barth J (2015)</i>	1 40	Rev. sistemática /metanálisis	A excepción de la diabetes, <b>la intervención del estilo de vida fue un éxito en el aumento de la actividad física, mejorar el control de la hipertensión, y la disminución de los trastornos de perfil de lípidos, la obesidad y el consumo de tabaco en el grupo de estudio.</b> <b>Intervenciones psicosociales para dejar de fumar son eficaces en la promoción de la abstinencia hasta 1 año,</b> siempre que sean de suficiente duración. Después de un año, los estudios mostraron efectos favorables de la intervención para dejar de fumar, pero se necesitan más estudios que incluyen análisis de coste-efectividad. Otros estudios también deben analizar el beneficio adicional de una estrategia de intervención psicosocial a la terapia farmacológica (por ejemplo, la terapia de reemplazo de nicotina) en comparación con el tratamiento farmacológico solo e investigar los resultados económicos

**TABLA 5. Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco según diferentes metodologías**

EFICACIAS DEMOSTRADAS EN DIFERENTES METODOLOGÍAS	Referencia (año)	Ensayos Clínicos	Revisión sistemática /metanálisis	Conclusión
INTERNET	(90) <i>Civljak (2013)</i>	28	Rev. sistemática /metanálisis	Los resultados sugieren que <b>algunas intervenciones basadas en Internet pueden ayudar a dejar de fumar a los seis meses o más, en particular los que son interactivos y adaptados a las personas</b> . Sin embargo, los ensayos que compararon las intervenciones de Internet con la atención habitual o la autoayuda no mostraron efectos consistentes y estaban en riesgo de sesgo. Se necesita más investigación a pesar de 28 estudios sobre el tema. Los estudios futuros deben considerar cuidadosamente la optimización de las intervenciones que prometen mayor efecto como la adaptación y la interactividad
TECNOLOGÍAS MÓVILES	(91) <i>Free C (2013)</i>	75	Rev. sistemática	<b>Intervenciones de mensajería de texto aumentaron la adherencia a la terapia antirretroviral y dejar de fumar y deben ser considerados para su inclusión en los servicios</b> . Aunque hay pruebas que sugieren beneficios en algunas otras áreas, los ensayos de intervenciones de alta calidad optimizado la potencia adecuada son necesarios para evaluar los efectos sobre los resultados objetivos.
	(92) <i>Whittaker R (2016)</i>	12	Rev. sistemática /metanálisis	La evidencia actual refleja un <b>impacto beneficioso de las intervenciones para dejar de fumar basadas en el uso de telefonía móvil sobre los resultados del abandono del hábito tabáquico en los seis meses siguientes</b> . Aunque todos los estudios incluidos cumplían los estándares en cuanto a calidad metodológica, el hecho de que aquellos que incluían una comprobación bioquímica del abandono del hábito tabáquico demostrasen una probabilidad aún mayor de dejar de fumar refuerza dichos hallazgos. Sin embargo, hay que señalar que la mayoría de los estudios incluidos fueron de intervenciones que incluían mensajes de texto realizados en países con ingresos elevados y buenas políticas antitabaco. Por lo tanto, se debe tener cuidado al generalizar estos resultados a otros tipos de intervención y contextos diferentes.
	(93) <i>Pfaeffli Dale L (2016)</i>	7	Rev. sistemática	<b>El teléfono móvil tiene el potencial de cambiar el comportamiento de estilo de vida</b> . Los resultados son todavía limitados a un pequeño número de ensayos, medidas de resultados inconsistentes e informes ineficaces de características de la intervención. A gran escala, estudios longitudinales están garantizados para ganar una comprensión clara de los efectos de la telefonía móvil en el cambio de comportamiento en la población con enfermedades cardiovasculares

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

ASESORAMIENTO TELEFÓNICO	<i>(94) Stead LF (2013)</i>	77	Rev. sistemática /metanálisis	<p><b>El asesoramiento telefónico proactivo ayuda a los fumadores que buscan asistencia a través de las líneas telefónicas de abandono.</b> Las líneas telefónicas de abandono proporcionan a los fumadores una importante forma de acceder al apoyo, y el asesoramiento a través de llamadas posteriores mejora su utilidad. Existen pruebas limitadas sobre el número óptimo de llamadas. El asesoramiento telefónico proactivo también ayuda a los pacientes que lo reciben en otros contextos. Hay algunas pruebas de un efecto de respuesta en relación con la dosis; una o dos llamadas breves tienen menores probabilidades de proporcionar un efecto beneficioso cuantificable. Tres o más llamadas aumentan las probabilidades de abandonar el hábito de fumar en comparación con una intervención mínima como proporcionar materiales estándar de autoayuda, asesoramiento breve o en comparación con farmacoterapia sola.</p>
ACUPUNTURA	<i>(95) White AR (2014)</i>	38	Rev. sistemática /metanálisis	<p>Aunque las estimaciones agrupadas indican posibles efectos a corto plazo, no hay pruebas consistentes y libres de sesgo de que la acupuntura, <b>la acupresión, o la terapia con láser presenten un beneficio sostenido en el abandono del hábito de fumar durante seis meses o más.</b> Sin embargo, la falta de pruebas y los problemas metodológicos implican que no sea posible establecer ninguna conclusión firme. La electroestimulación no es efectiva para el abandono del hábito de fumar. Se justifica la realización de investigación bien diseñada sobre la acupuntura, la acupresión y la estimulación con láser debido a que las mismas son intervenciones populares y seguras cuando se las aplica correctamente, aunque es probable que estas intervenciones por sí solas sean menos efectivas que las intervenciones basadas en pruebas.</p>



**TABLA 6. Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco según diferentes profesionales**

EFICACIAS DEMOSTRADAS POR DIFERENTES PROFESIONALES	Referencia (año)	Ensayos Clínicos	Revisión sistemática /metanálisis	Conclusión
PROFESIONALES SANITARIOS	(96) Carson KV (2012)	17	Rev. sistemática /metanálisis	<b>El entrenamiento de los profesionales de la salud para administrar intervenciones para el abandono del hábito de fumar tuvo un efecto cuantificable sobre la prevalencia puntual del hábito de fumar, la abstinencia continua y el rendimiento profesional.</b> La única excepción fue la administración de chicles o tratamiento de reemplazo de nicotina, que no difirió entre los grupos.
PROFESIONALES FARMACÉUTICOS	(97) Brown TJ (2016)	24	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Intervenciones de farmacia son eficaces para dejar de fumar.</b> Las intervenciones para controlar el abuso de alcohol y la obesidad, ubicadas en las farmacias, son necesarios. La investigación futura se justifica, los ensayos deben incluir evaluación de la edad, sexo, origen étnico, estatus socioeconómico, factores contextuales y el análisis actual de cómo estos factores moderan la eficacia.
DENTISTAS	(98) Omaña-CepedaC (2016)	35	Rev. sistemática	<b>Hay considerable evidencia científica que apoya la eficacia de los programas para dejar de fumar en odontología.</b> En general, estos son breves intervenciones conductuales complementados con tratamiento farmacológico, con la participación de todo el equipo dental.
	1030 Car AB (2012)	14	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Intervenciones para los consumidores de tabaco entregadas por los profesionales de la salud oral, ya sea en el consultorio dental o en la comunidad escolar, aumentar las probabilidades de dejar el tabaco.</b> No existen pruebas suficientes para establecer conclusiones acerca de la efectividad de los componentes específicos de intervención, pero el asesoramiento del comportamiento (por lo general breve) es un componente consistente.
ENFERMERÍA	(99) Rice VH (2013)	42	Rev. sistemática /metanálisis	Los resultados indican la presencia de <b>beneficios potenciales del consejo o del asesoramiento sobre el abandono del hábito de fumar de las enfermeras a los pacientes, con pruebas razonables de que las intervenciones son efectivas.</b> Las pruebas del efecto son más débiles cuando las intervenciones son breves y cuando son proporcionadas por enfermeras cuya función principal no es la promoción de la salud ni el abandono del hábito de fumar. El desafío será incorporar la monitorización de la conducta ante el hábito de fumar y las intervenciones para el abandono del mismo como parte de la práctica estándar, para que todos los pacientes tengan la oportunidad de responder acerca de su consumo de tabaco y de recibir consejos o asesoramiento para dejar de fumar junto con un refuerzo y un seguimiento

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

**TABLA 7. Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco con farmacoterapia**

EFICACIAS DEMOSTRADAS POR FARMACOTERAPIA Y TERAPIA CONDUCTUAL	Referencia (año)	Ensayos Clínicos	Rev. sistemática /metanálisis	Conclusión
ANTIDEPRESIVOS	(100) <i>Hughes JR (2014)</i>	90	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Los antidepresivos bupropión y nortriptilina ayudan en el abandono del hábito de fumar a largo plazo.</b> Parece que es poco frecuente que los eventos adversos con cualquier medicación sean graves o den lugar a la interrupción de la medicación. Las pruebas indican que el modo de acción del bupropión y la nortriptilina es independiente de su efecto antidepresivo y que tienen una eficacia similar al reemplazo de nicotina. Las pruebas también indican que el bupropión es menos efectivo que la vareniclina, aunque se necesita investigación adicional para confirmar este hallazgo. Las pruebas indican que ni los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej. fluoxetina) ni los inhibidores de monoaminoxidasa ayudan en el abandono.
FARMACOTERAPIA + APOYO TELEFÓNICO	(101) <i>Stead LF (2016)</i>	53	Rev. sistemática /metanálisis	<b>Las intervenciones farmacoterapéuticas y de apoyo conductual combinadas aumentan el éxito del abandono del hábito de fumar en comparación con una intervención mínima o la atención habitual.</b> Es poco probable que ensayos adicionales cambien esta conclusión. No se encontraron pruebas sólidas a partir de comparaciones indirectas de que el apoyo conductual más intensivo se asociara con efectos más grandes del tratamiento, pero este hecho se podría deber a que es menos probable que las intervenciones intensivas se administren de forma completa.
FARMACOTERAPIA + TERAPIA CONDUCTUAL	(102) <i>Patnode CD (2014)</i>	56*	Rev. sistemática /metanálisis	Esta revisión de opiniones sugiere que <b>las intervenciones conductuales y farmacoterapia, solos o en combinación, son eficaces para ayudar a reducir las tasas de tabaquismo entre la población adulta en general.</b> Las intervenciones conductuales, en particular, pueden ayudar a las mujeres embarazadas a dejar de fumar. Los datos sobre la eficacia y la seguridad de los sistemas de suministro de nicotina electrónicos son limitados. Las investigaciones futuras deberían centrarse en las comparaciones directas entre diferentes combinaciones y clases de fármacos; la incidencia de eventos adversos graves relacionados con los medicamentos para dejar; la eficacia y seguridad de los extremos; y tratamientos farmacológicos para las mujeres embarazadas y las personas con problemas de salud mental, incluyendo pruebas sobre los resultados de salud.
TRN (TERAPIA DE REEMPLAZAMIENTO DE LA	(103) <i>Cahill K</i>	267	Rev. sistemática	<b>La terapia de reemplazamiento de la nicotina, bupropión, vareniclina y la citisina se han demostrado para mejorar las posibilidades de dejar de fumar.</b> Combinación TRN y la vareniclina

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

NICOTINA)	(2013)		/metanálisis	son igualmente eficaces. Nortriptilina también mejora las posibilidades de dejar de fumar. En la evidencia actual, ninguno de los tratamientos parece tener una incidencia de eventos adversos que podrían reducir su uso. Se necesita más investigación sobre la seguridad de vareniclina y en el potencial de citisina como un tratamiento eficaz y asequible, pero no en la eficacia y seguridad de la TRN.
CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS	(104) <i>McRobbie H</i> (2014)	2	Rev. Sistemática /metanálisis	<b>Hay pruebas de dos ensayos de que los CE (cigarrillos electrónicos) ayudan a los fumadores a dejar de fumar a largo plazo en comparación con el placebo CE.</b> Sin embargo, el pequeño número de ensayos, bajas tasas de eventos y amplios intervalos de confianza para las estimaciones tiene una clasificación de "bajo" para los estándares de grado. La falta de diferencia entre el efecto de CE en comparación con los parches de nicotina que se encuentran en un ensayo es incierto por razones similares. CE parece ayudar a los fumadores que no pueden dejar de fumar por completo para reducir su consumo de cigarrillos en comparación con el placebo CE y parches de nicotina, pero las limitaciones anteriores también afectan a la seguridad en este hallazgo. Además, la falta de evaluación bioquímica de la reducción real de la ingesta de humo limita aún más esta evidencia. No surgieron pruebas de que el consumo de corto plazo se asocia con riesgo para la salud.
- INTERVENCIONES EN ESTADIOS	(105) <i>Cahill K</i> (2010)	41	Rev. Sistemática /metanálisis	Sobre la base de cuatro ensayos que utilizaron comparaciones directas, las intervenciones de autoayuda basados en la etapa (sistemas expertos y/o materiales adaptados) y asesoramiento individual no eran ni más ni menos eficaces que sus equivalentes no basados en el escenario. Treinta y un ensayos de <b>intervenciones de autoayuda o de asesoramiento basado en la etapa versus cualquier condición de control demostraron niveles de efectividad que eran comparables con sus homólogos no basados en el escenario.</b> La provisión de estos tipos de apoyo práctico para aquellos que tratan de dejar de fumar parece ser más productivo que no intervenir. Sin embargo, el valor adicional de la adaptación de la intervención a la etapa de cambio del fumador es incierto. La evidencia no es clara para otros tipos de intervención por etapas, incluyendo el asesoramiento telefónico, programas de ordenadores interactivos y la formación de los médicos o la puesta partidarios. La evidencia no apoya la restricción de dejar de fumar consejos y aliento sólo para aquellos fumadores percibidos como en las etapas de preparación y acción.

\*Metanálisis de 56 Revisiones Sistemáticas

**TABLA 8. Revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos clínicos sobre eficacia de intervenciones antitabaco mediante políticas de información**

EFICACIAS DEMOSTRADAS POR FARCAMOTERPIA Y TERAPIA CONDUCTUAL	Referencia (año)	Ensayos Clínicos	Rev. sistemática /metanálisis	Conclusión
<b>PUBLICIDAD Y PROMOCIÓN DEL TABACO</b>	(106) Lovato C (2011)	9**		Los estudios de seguimientos sugieren consistentemente que <b>la exposición a la publicidad y promoción del tabaco está asociada con la probabilidad de que los adolescentes comiencen a fumar</b> . Sobre la base de la fuerza de esta asociación, la consistencia de los resultados a través de numerosos estudios observacionales, la temporalidad de las conductas de exposición y fumar observadas, así como la plausibilidad teórica con respecto al impacto de la publicidad, llegamos a la conclusión de que la publicidad y promoción del tabaco aumenta la probabilidad de que los adolescentes comencen a fumar.
<b>INCENTIVOS ECONÓMICOS</b>	(107) Cahill K (2015)	21	Rev sistemática /metanálisis	<b>Los incentivos parecen estimular las tasas de abandono del hábito de fumar mientras se mantienen.</b> Los dos ensayos que reclutaron en los sitios de trabajo que lograron tasas sostenidas de éxito más allá del programa de recompensa concentraron los recursos en pagos significativos de dinero en efectivo por la abstinencia. Dicho enfoque solamente puede ser posible cuando ya están disponibles programas de abandono del hábito de fumar financiados de forma independiente, y dentro de una población relativamente próspera y educada. Los estudios de investigación actuales y futuros podrían continuar explorando la escala, la cantidad y la longevidad de los posibles programas de recompensa con dinero en efectivo o cupones.
<b>EL LUGAR DE TRABAJO</b>	(108) Cahill K (2014)	57	Rev sistemática /metanálisis	1. Se encontraron pruebas sólidas de que <b>algunas intervenciones dirigidas a los fumadores individuales aumentan la probabilidad de abandono del hábito de fumar</b> . Incluyen asesoramiento individual y grupal, tratamiento farmacológico para superar la adicción a la nicotina, e intervenciones múltiples dirigidas al abandono del hábito de fumar. Todas estas intervenciones muestran efectos similares, tanto si se proporcionan en el lugar de trabajo como en otro sitio. Las intervenciones de autoayuda y el apoyo social son menos efectivos. 2. <b>No se logró detectar un efecto de los programas integrales dirigidos a factores de riesgo múltiples en cuanto a la reducción de la prevalencia del hábito de fumar</b> , aunque este hallazgo no se basó en los datos metanalizados. 3. <b>Hubo pruebas limitadas de que la participación en los programas puede aumentar mediante el uso de competencias</b>

				<b>e incentivos organizados por el empleador</b> , aunque un ensayo demostró un efecto sostenido de las recompensas económicas por asistir a un curso de abandono del hábito de fumar y por el abandono a largo plazo. 4. <b>La investigación adicional sería valiosa en los países de ingresos bajos y en desarrollo</b> , en los que se observa la prevalencia de tasas altas de tabaquismo y la legislación que prohíbe fumar no es ampliamente aceptada ni se hace cumplir.
<b>PROGRAMA PREVENTIVO INICIACIÓN EN JÓVENES</b>	(109) <i>Johnston V</i> (2012)	7	Rev sistemática /metanálisis	Hasta la fecha, <b>los programas de incentivos no se han demostrado para prevenir el inicio del tabaquismo entre los jóvenes, aunque hay relativamente pocos estudios publicados y estos son de calidad variable</b> . Se podría investigar la eficacia de los incentivos dados a los participantes individuales para evitar la absorción de fumar. <b>Las investigaciones futuras deberían examinar la eficacia de los incentivos en el inicio del tabaquismo</b> , así como la progresión del consumo de tabaco, evaluarlos en diferentes poblaciones de diferentes orígenes étnicos y socioeconómicos.
<b>MEDIOS DE COMUNICACIÓN</b>	(110) <i>Bala MM</i> (2013)	11***		11 campañas. Hay pruebas de que <b>los programas integrales de control del tabaco, que incluyen campañas en los medios masivos pueden ser eficaces para cambiar la conducta de fumar en los adultos</b> , pero la evidencia proviene de un grupo heterogéneo de estudios de calidad metodológica variable. Un programa de control del tabaco en todo el estado (Massachusetts) mostró resultados positivos de hasta ocho años después de la campaña. Otro (California) mostró resultados positivos durante el período de financiación y la ejecución adecuada y de evaluación final desde el comienzo del programa. Seis de los nueve estudios llevados a cabo en las comunidades o regiones mostraron algunos efectos positivos en la conducta de fumar y al menos un cambio significativo en la prevalencia del tabaquismo (Sydney). La intensidad y la duración de las campañas de los medios de comunicación pueden influir en la eficacia, pero la duración del seguimiento y las tendencias seculares y eventos simultáneos pueden hacer esto difícil de cuantificar. No se observó ninguna relación consistente entre la efectividad de la campaña y la edad, la educación, el grupo étnico o género
<b>LAS LEYES</b>	(111) <i>Frazer K</i> (2016)	77	Rev sistemática /metanálisis	<b>La introducción de una prohibición legislativa de fumar conduce a mejores resultados de salud</b> . La evidencia más clara se observa en la menor cantidad de ingresos para el síndrome coronario agudo. Hay pruebas de la reducción de la mortalidad a causa de enfermedades relacionadas con el tabaquismo a nivel nacional. Hay evidencia inconsistente de un impacto en los resultados de salud respiratorios y perinatales, y en la prevalencia de tabaquismo y el consumo de tabaco

\*\* Revisiones de 9 estudios de seguimiento

\*\*\* Revisión de 11 campañas publicitarias

Podrían utilizarse el tratamiento farmacológico y las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la dependencia del tabaco.

Los tratamientos farmacológicos de primera línea (aquellos que han demostrado ser eficaces y seguros), que están aprobados para dejar de fumar son: la Terapia Sustitutiva con Nicotina, el Bupropión y la Vareniclina (112). Existen fármacos de segunda línea en el tratamiento del tabaquismo, como la Clonidina y la Nortriptilina, que han demostrado ser efectivos para dejar de fumar pero con menor eficacia que los fármacos de primera línea. En la actualidad, los fármacos de segunda línea estarían indicados para los pacientes que han sido incapaces de dejar de fumar con los de primera línea o que presentan contraindicación para utilizarlos.

En pacientes con enfermedad renal parece segura la utilización de terapia de sustitución de nicotina (parches, chicles, caramelos) y su asociación con Bupropión a dosis más bajas de la habitual (150 mg/24h) en fases avanzadas de la enfermedad. El uso de Vareniclina a dosis habituales parece seguro e igualmente que con Bupropión se pueden utilizar a mitad de dosis (1 mg/24h) que en pacientes con función renal moderadamente disminuida y población general (113).

Los métodos no farmacológicos tienen la ventaja de ser baratos y factibles de implementar y pueden ser particularmente apropiados para pacientes de trasplante, que suelen estar polimedicados. Las principales intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la dependencia tabáquica incluyen asesoramiento de profesionales de la salud, autoayuda, asesoramiento telefónico proactivo, grupo o consejo individual, apoyo material y tratamiento social.

Todos los fumadores deberían ser aconsejados sobre dejar de fumar. Incluso el consejo breve ha demostrado ser eficaz (114, 115).

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

Aunque las tasas de abandono del tabaco mejoran significativamente tras el consejo breve para dejar de fumar proporcionado por un profesional de la salud, sólo son moderadamente efectivas, con una tasa de abandono del 1% al 3% más alto (116). Una alternativa para aumentar las tasas de cesación de fumar podría ser retroalimentar a los pacientes sobre los efectos físicos del tabaco por las mediciones fisiológicas, como la medición de los niveles de monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría. Aunque una revisión reciente no pudo demostrar un beneficio significativo de las intervenciones basadas en evaluaciones de riesgo biomédico, hay insuficiente evidencia en este sentido (117). Además, hay escasos datos explorando el efecto de este tipo de intervenciones en pacientes hospitalizados o pacientes agudo enfermos. Es posible que un contexto tan específico y la presencia de enfermedades coexistentes podrían facilitar una modificación de la percepción de riesgo.

En la actualidad, diferentes proyectos están intentando determinar la eficacia de la cooximetría sobre el abandono del tabaco y el consejo breve para dejar de fumar (118, 119). Medir el nivel de CO en aire espirado de los fumadores puede motivarlos a dejar de fumar o ser una herramienta útil en el seguimiento de su progreso con la cesación. El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia de la medición del monóxido de carbono exhalado (CO) junto al consejo breve para dejar de fumar a los 12 meses frente a un consejo breve aislado en pacientes trasplantados de riñón fumadores.

---

## 6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El fundamento teórico del este ensayo clínico está basado en los siguientes argumentos:

a) **El coste económico generado por los trasplantes y el poder evitar eventos cardiovasculares haciendo intervenciones sobre variables modificables.**

De acuerdo con los datos publicados por Oblikue el costo total del trasplante en el primer año es de 47.136,33 €. Esta cirugía es más barata que la diálisis y también proporciona al paciente una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida (120).

El riñón trasplantado tiene que ser cuidado. El conocimiento sobre los factores de riesgo de pérdida del injerto renal y sus implicaciones sobre la morbilidad y la mortalidad son esenciales en la prevención de este tipo de situaciones. Esto puede perjudicar seriamente los resultados que se pueden lograr con un trasplante de riñón.

b) **La relevancia clínica del tabaco sobre el riesgo cardiovascular, ya cuantificada.**

Además de los factores de riesgo no modificables que influyen en la morbilidad y la mortalidad, hay otros modificables como el tabaco, cuya identificación y control es esencial para ayudar a mejorar la supervivencia del injerto. El tabaco es un factor de riesgo que causa la enfermedad cardiovascular y el cáncer (1) y en pacientes con trasplante renal su consumo también afecta negativamente a la función renal (53, 54).

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales



De acuerdo con un estudio previo realizado por nuestro grupo, los pacientes que continúan fumando después del trasplante renal aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con los no fumadores y la incidencia de este tipo de eventos también aumenta con el tiempo de exposición (56).

c) **La posibilidad de comprobar que una intervención no compleja puede tener un impacto relevante.**

De todas las intervenciones que se pueden llevar a cabo, el estímulo para crear un hábito de vida saludable y el abandono del hábito de fumar es la opción más sencilla y menos costosa y se puede hacer mediante el uso de una breve sesión de asesoramiento.

Proporcionar información directa relacionada con efectos sobre la salud, adaptada a cada individuo, y teniendo en cuenta la fase de abandono en que se encuentra ayuda a que la reducción del consumo de tabaco sea posible. Sin embargo, con la realización de cooximetría, una prueba en la que el paciente puede ver un número y un color que indica si él / ella ha mejorado en comparación con visitas anteriores, ha demostrado ser más eficaz para conseguir el abandono del tabaco que se produzca (121, 122).

Además, en relación con el consumo autodeclarado de tabaco la validez es cuestionada debido a la creencia de que los fumadores tienden a subestimar la cantidad que fuman (123-126). Para minimizar los sesgos de información relacionadas con el consumo autodeclarado, se recomiendan medidas bioquímicas para validar auto-informes de la conducta de fumar entre los pacientes que son participantes en los estudios de evaluación (127-129). Para ello en este estudio se determina la correlación entre los resultados del consumo autodeclarado y del test de cotinina de orina, así como los de la CO-oximetría. Si la eficacia de la cooximetría se confirma en este subgrupo de

pacientes para reducir la exposición al tabaco, tendríamos una intervención que es fácil de usar, de bajo costo y con grandes implicaciones sobre la prevención del riesgo cardiovascular.

d) **No existe información sobre la eficacia de una intervención antitabaco en pacientes trasplantados renales fumadores.**

Esta intervención está dirigida a pacientes con trasplante renal, por lo que el tabaquismo es un factor de riesgo añadido para la función renal y no hemos encontrado artículos sobre intervención antitabáquico en pacientes con insuficiencia renal vs trasplante renal (130).

e) **El papel de la enfermería en el cuidado y seguimiento de los pacientes trasplantados renales.**

Las enfermeras con frecuencia recomiendan a las personas que dejen de fumar para mejorar su salud. Dicho consejo puede ser breve o parte de intervenciones más intensivas. Los resultados indican que existen beneficios potenciales del asesoramiento para dejar de fumar proporcionada por las enfermeras, demostrándose así como una intervención eficaz (99). El incorporar intervenciones de control de comportamiento de fumar en la práctica clínica habitual como parte de la práctica estándar, de modo que todos los pacientes se les da la oportunidad de ser preguntado acerca de su consumo de tabaco y de recibir consejos y/o asesoramiento para dejar de fumar mejora las tasas de abandono del hábito tabáquico y refuerza el papel de la enfermería en el seguimiento de estos pacientes.

Por todo lo expuesto, es de interés estudiar el posible efecto de este tipo de intervenciones sobre el abandono del tabaco en pacientes trasplantados renales, proporcionando así resultados sólidos sobre su eficacia en base a los que poder recomendar su utilización sistemática en el seguimiento de estos pacientes.



---

## 7. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

**H<sub>0</sub>:** **No** existen diferencias en la eficacia de la medición del monóxido de carbono exhalado (CO) más consejo breve para dejar de fumar frente al consejo breve aislado, con respecto a:

- Disminuir el consumo de tabaco autodeclarado
- Aumentar las tasas de abandono del tabaco
- Disminuir el monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría
- Obtener test de cotinina en orina negativos
- Disminuir la dependencia de la nicotina (test de Fagerström)
- Aumentar la motivación del cambio (Etapas Prochaska, DiClemente)
- Aumentar la motivación para dejar de fumar (test de Richmond)

**H<sub>a</sub>:** **Sí** existen diferencias en la eficacia de la medición del monóxido de carbono exhalado (CO) más consejo breve para dejar de fumar frente al consejo breve aislado, con respecto a:

- Disminuir el consumo de tabaco autodeclarado
- Aumentar las tasas de abandono del tabaco
- Disminuir el monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría
- Obtener test de cotinina en orina negativos
- Disminuir la dependencia de la nicotina (test de Fagerström)
- Aumentar la motivación del cambio (Etapas Prochaska, DiClemente)
- Aumentar la motivación para dejar de fumar (test de Richmond)



---

## 8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Determinar en pacientes trasplantados renales fumadores, en fase de precontemplación, contemplación o preparación, la eficacia de la medición de monóxido de carbono exhalado (CO) por cooximetría junto con el consejo breve para dejar de fumar a los 12 meses en comparación a un consejo breve aislado en relación a:

- f) Consumo de tabaco autodeclarado
- g) Tasas de abandono del tabaco
- h) Niveles de monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría
- i) Test de cotinina en orina negativos
- j) Grado de dependencia de la nicotina (test de Fagerström)
- k) Motivación al cambio (Etapas Prochaska, DiClemente)
- l) Motivación para dejar de fumar (test de Richmond)



---

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1. ÁMBITO

---

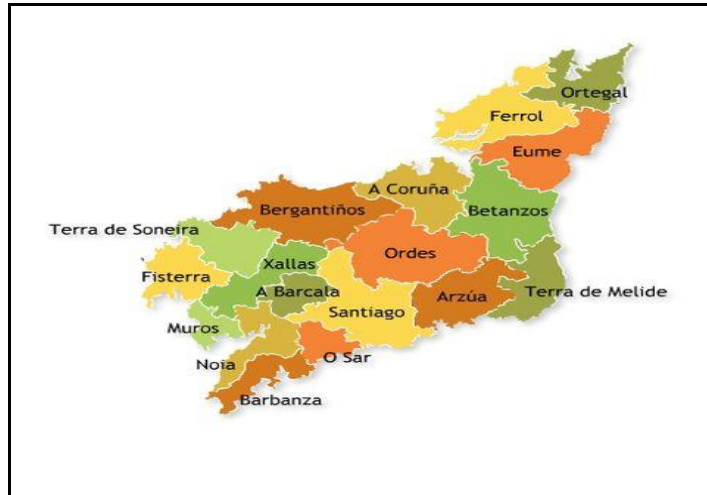
Servicio de Nefrología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (FIGURAS 1-3). Este servicio es de referencia para la realización de trasplantes renales en toda Galicia y también un Nivel Nacional situándose como el cuarto de hospital trasplantador en España.

**FIGURA 1. Localización de A Coruña en el mundo**





**FIGURA 2. Provincia de A Coruña**



**FIGURA 3. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña**



## 9.2. PERÍODO

---

Cuatro años, el comprendido entre Enero del año 2012 y Diciembre del año 2015.

## 9.3. TIPO DE ESTUDIO

---

Ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto con evaluación ciega.

## 9.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

---

- a) Pacientes adultos (>18 años) fumadores receptores de trasplante renal con injerto funcionante.
- b) Fumadores actuales a diario. El nivel de tabaquismo se definió según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Por lo tanto, un paciente se consideró fumador diario actual si él / ella informaban de consumo diario de tabaco durante el mes anterior, con independencia de la cantidad de cigarrillos que él / ella fumaban.
- c) Pacientes en las etapas de precontemplación, contemplación y preparación, basadas en el modelo transteórico de Prochaska y DiClemente (131).
- d) Pacientes que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

## 9.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

---

- a) Receptores de trasplante de riñón adulto que perdieron sus injertos.
- b) Receptores de trasplante de riñón no fumadores o exfumadores.
- c) Los pacientes fumadores en fase acción del modelo transteórico de Prochaska y DiClemente.
- d) Pacientes con enfermedad terminal o crónica que complicaban las intervenciones que se llevaron a cabo durante el estudio.
- e) Pacientes con enfermedad mental o psiquiátrica en el momento de la inclusión, que no fuesen capaces de entender el estudio o completar el consentimiento informado.
- f) Pacientes que no dieron su consentimiento a participar.

## 9.6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

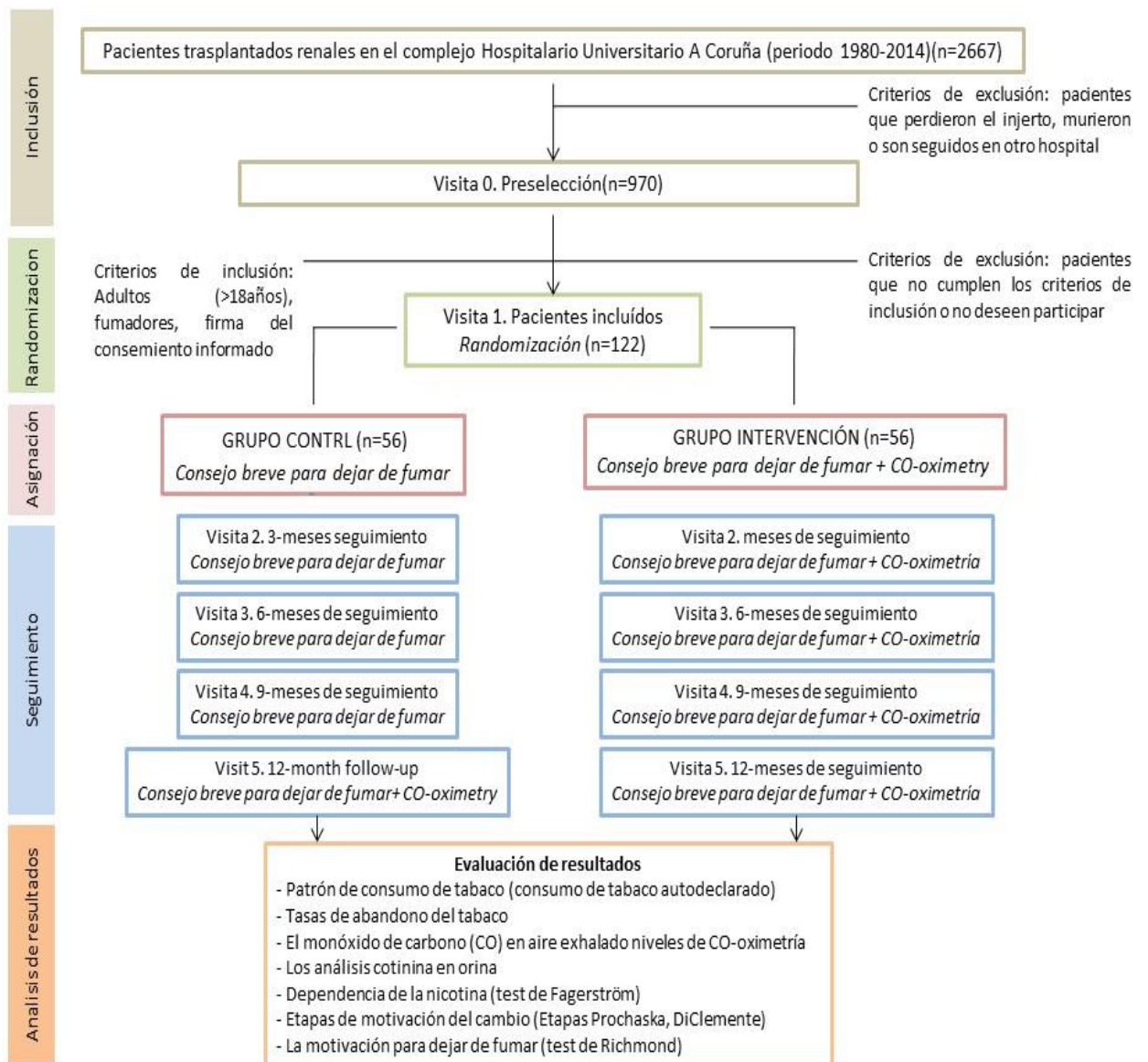
---

El diagrama de flujo del estudio se muestra en la **FIGURA 4**. Se contactó telefónicamente, en los días previos a la consulta, con todos los pacientes trasplantados renales que durante el periodo de estudio estaban citados para revisión en el Servicio de Nefrología del CHUAC.

Se realizaron hasta 3 llamadas telefónicas, en horas diferentes, con el objeto de contactar con los pacientes. Por teléfono, se les recordaba el día y hora de consulta, se les interrogaba sobre su hábito tabáquico y sobre su consumo y actitud para dejar de fumar, con el objetivo de evaluar la fase de abandono en la que se encontraban según proceso de cambio de Prochaska y DiClemente. Los fumadores en la etapa de precontemplación no se planteaban seriamente dejar de fumar y no pensaban hacerlo en los próximos 6 meses. Eran individuos

en los que los pros para continuar fumando superaban claramente a los contras. Podían estar en este estado porque estaban desinformados o poco

**FIGURA 4. Diagrama de flujo del estudio**



Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

Informados sobre las consecuencias de su conducta o bien porque habían intentado cambiarla varias veces y estaban desmoralizados porque no habían sido capaces. Tendían a evitar leer, hablar o pensar en la conducta de riesgo. Los fumadores en etapa de contemplación se habían planteado dejar de fumar seriamente dentro de los próximos 6 meses pero no se planteaban dejar de fumar en los próximos 30 días o no habían intentado dejar de fumar durante al menos 24 horas en el último año. Tenían la intención de cambiar a largo plazo, en los próximos 6 meses, sin especificar cuándo. Los fumadores en la etapa de preparación para la acción se planteaban dejar de fumar en los próximos 30 días, además de haber hecho un intento de abandono de al menos 24 horas de duración en el último año.

A los pacientes declarados fumadores que cumplían los criterios de inclusión se les informó de los objetivos del estudio y de la posibilidad de participar en el mismo. Se les entregó la hoja de información y el consentimiento informado para su firma (**ANEXO I**).

## 9.7. PROCESO DE ALEATORIZACIÓN

---

El día de la consulta en el Servicio de Nefrología se contactó con los pacientes fumadores que manifestaron interés por participar en el estudio y, tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión, se asignaron aleatoriamente al grupo control o grupo de intervención, según el siguiente esquema:

- **Grupo control:** consejo breve para dejar de fumar (132).
- **Grupo de intervención:** consejo breve para dejar de fumar y medición de monóxido de carbono exhalado (CO) por cooximetría.

El proceso de aleatorización se realizó a través del programa informático EPIDAT.

## 9.8. MEDICIONES

---

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables (**TABLA 1**):

### 9.8.1 Características del donante

### 9.8.2 Características del receptor

#### 9.8.2.1 Variables sociodemográficas

#### 9.8.2.2 Factores de riesgo relacionados con la enfermedad renal crónica

#### 9.8.2.3 Factores de riesgo cardiovascular pretrasplante

#### 9.8.2.4 Factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante

#### 9.8.2.5 Bioquímica de rutina basal y en el seguimiento

#### 9.8.2.6 Resultados del trasplante tras el seguimiento

**TABLA 9. Variables del donante y receptor en la visita basal y de seguimiento**

	Basal	3º mes	6º mes	9º mes	12º mes
<b>VARIABLES DEL DONANTE</b>					
Edad (años)					
Género					
Tipo de donante (vivo vs cadáver)					
<b>VARIABLES DEL RECETOR</b>					
Edad (años)					
Género					
<b>FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA ERC</b>					
Enfermedad renal primaria					
Terapia de reemplazo renal pretrasplante					
Duración de la terapia de reemplazo renal					
Tratamiento actual					
Trasplantes previos					
Tiempo de isquemia fría					
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PRETRASPLANTE</b>					
Peso (kg), talla (m)					
Índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )					
Colesterol basal (mg/dl), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (mg/dl) pretrasplante					
Presión arterial sistólica y diastólica pretrasplante					
Eventos cardiovasculares pretrasplante					
Neoplasias pretrasplante					
Exposición al tabaco pretrasplante					
Diabetes pretrasplante					
Hipertrofia de ventrículo izquierdo pretrasplante					
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR POSTRASPLANTE</b>					
Peso, Índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )					
Presión arterial sistólica y diastólica postrasplante					
Diabetes mellitus posterior al trasplante					
Hipertrofia de ventrículo izquierdo postrasplante					
Exposición al tabaco postrasplante					
<b>BIOQUÍMICA DE RUTINA BASAL Y EN EL SEGUIMIENTO</b>					
Creatinina (mg/dl), Proteinuria (g/día), Leucocitos (número/L), Hematocrito (%), Hemoglobina (g/dl), Albúmina sérica (g/dl), Colesterol total (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl)					
<b>SEGUIMIENTO EN EL TRASPLANTE</b>					
Episodios de rechazo agudo					
Eventos cardiovasculares postrasplante					
Pérdida de injerto					
Infecciones postrasplante					
Tratamiento (inmunosupresores, antihipertensivos, hipolipemiantes)					

9.8.1 Características del donante:

- a) Edad (años)
- b) Género
- c) Tipo de donante (fallecido vs. vivo)

9.8.2 Características del receptor:

9.8.2.1 Variables sociodemográficas:

- a) Edad (años)
- b) Género

9.8.2.2 Factores de riesgo relacionados con la enfermedad renal crónica:

- a) Enfermedad renal primaria
- b) Terapia de reemplazo renal pretrasplante
- c) Duración de la terapia de reemplazo renal
- d) Tratamiento actual
- e) Trasplantes previos
- f) Tiempo de isquemia fría

9.8.2.3 Factores de riesgo cardiovascular pretrasplante:

- a) Peso (kg), talla (m)
- b) Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)
- c) Colesterol basal (mg/dl), lipoproteína de alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL) y triglicéridos (mg/dl). Se considera hipercolesterolemia pretrasplante un valor de colesterol total >200 mg/dl
- d) Presión arterial sistólica y diastólica pretrasplante. Se define hipertensión como una presión arterial >140/90 mmHg
- e) Eventos cardiovasculares antes del trasplante
- f) Neoplasias previas al trasplante
- g) Exposición al tabaco previa al trasplante
- h) Diabetes mellitus pretrasplante
- i) Hipertrofia ventricular izquierda pretrasplante

9.8.2.4 Factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante:

- a) Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)
- b) Presión arterial sistólica y diastólica después del trasplante
- c) Diabetes Mellitus de nueva aparición después del trasplante
- d) Hipertrofia ventricular izquierda después del trasplante



#### 9.8.2.5 Bioquímica de rutina basal y en el seguimiento:

- a) Creatinina (mg/dl), proteinuria (g/día)
- b) Leucocitos, hematocrito (%)
- c) Hemoglobina (g/dl), albúmina sérica (g/dl)
- d) Triglicéridos (mg/dl)
- e) Colesterol total (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl) y colesterol LDL (mg/dl)

#### 9.8.2.6 Resultados del trasplante tras el seguimiento:

- a) Número de episodios de rechazo agudo
- b) Eventos cardiovasculares
- c) Infecciones
- d) Tratamiento (terapia con inmunosupresores, agentes antihipertensivos, fármacos hipolipemiantes)

## 9.9 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN (TABLA 10)

---

A los pacientes incluidos en el grupo control en la visita basal (visita 1), se les dio el consejo breve para dejar de fumar, éste fue, firme, conciso, personalizado (intentando buscar la motivación más importante para cada paciente) y adecuado a la fase de abandono en la que se encontraba el paciente; facilitando información sobre los efectos negativos del tabaco en la salud, y exponiendo las principales ventajas de dejar de fumar (132). Durante el seguimiento se realizaron visitas a los 3 meses (visita 2), a los 6 meses (visita 3) y a los 9 meses (visita 4). En cada uno de esos momentos se repitió el consejo antitabaco en el grupo control.

Los pacientes incluidos en el grupo intervención recibieron el consejo breve, exactamente igual que los pacientes que pertenecían al grupo control, y además se les realizó la cooximetría (**FIGURA 5**). Esta exploración permitió conocer la cantidad de monóxido de carbono que el sujeto tiene en el aire que

espira. El paciente realizó una inspiración profunda y contuvo la respiración durante 15 segundos, después realizó una espiración lenta, prolongada y completa. Tras unos segundos el indicador del cooxímetro se estabilizaba y marcaba el número exacto de partículas por millón (ppm) de monóxido de carbono que el sujeto tenía en el aire que espiraba (**FIGURA 6**). Durante el seguimiento se realizaron visitas a los 3 meses (visita 2), 6 meses (visita 3) y 9 meses (visita 4). En cada uno de esos momentos se repitió el consejo antitabaco y se realizó la cooximetría.

A los 12 meses (visita 5) en ambos grupos se dio el consejo antitabaco y se realizó la cooximetría.

**TABLA 10. Descripción de la intervención**

Asignación de grupos	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
- <b>Grupo Control:</b> Consejo breve para dejar de fumar	x	x	x	x	X + cooximetría
- <b>Grupo intervención:</b> Consejo breve para dejar de fumar Cooximetría	X x	X x	X x	X x	X x

**FIGURA 5. Realización de una cooximetría**



**FIGURA 6. Cooxímetro**



## 9.10 MEDICIÓN DE LA EFICACIA

La valoración de la eficacia se muestra en la **TABLA 11**. Tanto en la visita basal como durante el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses de cada paciente se recogieron las siguientes variables:

- a. Consumo autodeclarado de tabaco (número de cigarrillos/día).
- b. Abandono del hábito tabáquico autodeclarado por el paciente.
- c. Test de cotinina en orina. La intervención se consideró eficaz si los resultados de la prueba eran inferiores a 100ng/ml.
- d. Dependencia a la nicotina medida por el Test de Fagerström (133) (**ANEXO II**). Este test sirve para evaluar el grado de dependencia física de la nicotina. Está formado por 6 ítems con dos o cuatro alternativas de respuesta. La puntuación oscila entre 0 y 10. Los puntos de corte son 4 y 7, donde menos de 4 es una dependencia baja, entre 4 y 7, es una dependencia moderada y más de 7 es una dependencia alta.

**TABLA 11. Evaluación de la eficacia durante el seguimiento**

	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Consumo de tabaco autodeclarado (nº cigarrillos/día)	x	x	x	x	x
Tasas de abandono de tabaco		x	x	x	x
Monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría en el grupo intervención	x	x	x	x	x
El monóxido de carbono en aire exhalado (CO) por cooximetría en el grupo control					x
Test de cotinina en orina	x	x	x	x	x
Dependencia a la nicotina (test Fagerström)	x	x	x	x	x
Estadio dependencia tabáquica (Estadios Prochaska, DiClemente)	x	x	x	x	x
Motivación para dejar de fumar (test Richmond)	x	x	x	x	x

- e. Variación en el estadio de dependencia tabáquica según el proceso de cambio de fase para dejar de fumar establecido por Prochazka y Di Clemente (131).
- f. Fase de abandono en la que se encuentra el paciente según lo establecido por Prochazka y Di Clemente (precontemplación, contemplación, preparación) (131).
- g. Motivación para dejar de fumar, medida por el Test de Richmond (134) (**ANEXO III**). Se trata de un test de 4 ítems con dos o cuatro alternativas de respuesta. El rango de puntuación oscila entre 0 y 10, donde el ítem 1 puntúa de 0 a 1 y el resto de 0 a 3. Los puntos de corte detectados sobre la asociación del nivel de motivación y el cese del hábito tabáquico son de 0 a 3: nulo o bajo, de 4 a 5: dudoso, de 6 a 7: moderado, y de 8 a 10: alto.

En el grupo de intervención, además, se evaluó la disminución de los niveles de monóxido de carbono relacionado con el número de cigarrillos consumidos a los 3, 6, 9 y 12 meses.

## 9.11 JUSTIFICACION DEL TAMAÑO MUESTRAL

---

Según datos de la revisión bibliográfica, alrededor del 5-6% de los fumadores abandonan el hábito tabáquico después de un consejo breve (132). Asumiendo así una tasa de abandono del hábito de fumar de un 5-6% en el grupo control y un 18% en el grupo de intervención (alfa=0,05; poder estadístico=80%, hipótesis bilateral), el tamaño total de la muestra para detectar como significativas estas diferencias es de 112 pacientes, con 56 pacientes en cada uno de los grupos, asumiendo un porcentaje de pérdidas del 10% durante el seguimiento, una seguridad del 95% y una potencia estadística del 80% con un planteamiento bilateral.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

## 9.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Se compararon las características basales de los dos grupos de intervención. Se comparó la tasa de respuesta de los pacientes en los dos brazos del estudio, considerando tres criterios de respuesta diferentes, a los 3, 6, 9 y a los 12 meses: a) abandono del hábito tabáquico, confirmado por test de cotinina en orina), b) reducción en el número de cigarrillos/día y c) variación en el estadio de dependencia tabáquica.

Se utilizó el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar proporciones. La prueba t de Student se utilizó para la comparación de medias entre los grupos con datos de una distribución normal. La prueba de Mann-Whitney se utilizó para comparar entre grupos variables cuantitativas en caso de distribución no normal, determinado por el test de Kolmogorov-Smirnov. Las correlaciones entre las mediciones cuantitativas se determinaron mediante el coeficiente de correlación Rho de Spearman o r de Pearson según procediese.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple o regresión logística, según la respuesta considerada, para ajustar la eficacia de la intervención según posibles factores de confusión, así como para determinar qué otras variables estaban asociadas con cada uno de los resultados. Las variables con significación estadística  $p < 0,20$  en el análisis bivariado se seleccionaron para ser incluidas en el análisis de regresión multivariante. Se siguió una estrategia de modelización de pasos sucesivos hacia atrás.

Adicionalmente, se estudió la relevancia clínica de la intervención mediante el cálculo del riesgo relativo (RR), la reducción del riesgo relativo (RRR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número de pacientes necesarios a tratar (NNT). Todas estas medidas se presentaron con su intervalo de confianza al 95%.

Se evaluó el grado de acuerdo entre el consumo de tabaco auto-declarado, los resultados de la cooximetría y los resultados del test de cotinina en orina a los 6 y 12 meses de la intervención. La concordancia se evaluó mediante el índice de kappa.

Se estudió la validez del consumo de tabaco auto-declarado por los pacientes con respecto a los resultados de la cooximetría y el test de cotinina en orina. Como “gold standard” se utilizó la medida de nicotina concentrada en orina con diferentes puntos de corte. En el análisis se determina la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo, junto con sus intervalos de confianza al 95%.

Todos los análisis se realizaron por intención a tratar, en los cuales se preserva el valor total de la asignación al azar, y garantizó el control sobre los factores de confusión de referencia. Los análisis se realizaron usando el paquete estadístico “the Statistical Package for the Social Sciences software, version 19.0” (SPSS, Chicago, IL).

### **9.13 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

---

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y en la biblioteca Cochrane Plus. Para la búsqueda en Medline se utilizaron los términos: “Effectiveness of interventions for smoking cessation”, seleccionando los estudios que correspondían a Ensayos Clínicos o Revisiones en los últimos cinco años. Se recuperaron un total de 221 artículos.

Para la búsqueda en la biblioteca Cochrane Plus se utilizó el término MESH: “Tabaco”, revisándose el contenido de 56 Revisiones sistemáticas identificadas con esta búsqueda.

---

## 10. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

- a) Consentimiento informado del paciente. Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron debidamente informados y firmaron un consentimiento informado previo a la inclusión en el mismo.
- b) El estudio contó para su realización con la aprobación del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (CAEIG) (ANEXO IV).
- c) El desarrollo de esta investigación se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964, sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en su última versión, el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y las Normas de Buena Práctica Clínica.
- d) Se garantizó la confidencialidad los participantes en la investigación en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
- e) Esta investigación se desarrolló respetando los requisitos éticos y legales exigidos por la normativa de investigación biomédica vigente aplicable al caso concreto. El acceso a la historia clínica se realizó de acuerdo con la legislación vigente:



1. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica,
2. Ley 3/2005, de modificación de la Ley3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes,
3. Decreto 29/2009, de 5 de febrero, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica

Póliza de seguros: Dado que este estudio se realizó según la práctica médica habitual y no requirió la administración de ningún fármaco adicional ni la utilización de procedimientos invasivos, consideramos que no se requería póliza de seguros.

Se solicitó a EudraCT y a Current Controlled Trials el número de referencia e identificación de ensayo clínico:

EudraCT number 2015-002009-12.

Current Controlled Trials ISRCTN16615772

---

## 11. RESULTADOS

### 11.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES GRUPO INTERVENCIÓN Y CONTROL

---

Las características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico según el grupo de intervención y control se muestran en la **TABLA 12**.

En dicha tabla, se puede objetivar que no existen diferencias significativas en variables sociodemográficas ni de comorbilidad previa o posterior al trasplante, ni en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos. En particular, los grupos son comparables en las variables: edad del trasplante, tiempo de años trasplantado, edad al inicio del ensayo clínico y género del paciente. Tampoco existen diferencias significativas entre la comorbilidad previa al trasplante entre ambos grupos como son el tiempo de diálisis previo al trasplante, el nivel de colesterol total, la prevalencia de obesidad, la prevalencia de diabetes pretrasplante, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, los tumores malignos previos y los eventos cardiovasculares previos al trasplante. Entre ambos grupos tampoco objetivamos diferencias en la comorbilidad después del trasplante como es el tiempo de isquemia fría, la prevalencia de obesidad, de diabetes, de hipertrofia de ventrículo izquierdo, de tumores tras el trasplante, de eventos cardiovasculares posteriores al trasplante, de diabetes de nueva aparición tras el trasplante o episodios de rechazo agudo. Por otra parte, tampoco existen diferencias en el tiempo de seguimiento tras el trasplante.

**TABLA 12. Características de los pacientes según el grupo de intervención o control**

	Grupo intervención (n=59)		Grupo control (n=63)		p
	Media (±SD)	n (%)	Media (±SD)	n (%)	
<b>Edad al trasplante</b>	42.8±11.0		43.5±12.4		0.742
<b>Tiempo trasplantado (años)</b>	5.4±6.2		5.4±5.7		0.718
<b>Edad al iniciar el ensayo clínico</b>	48.2±11.0		48.9±11.5		0.745
<b>Género</b>					0.967
Hombre		41 (69.5)		44 (69.8)	
Mujer		18 (30.5)		19 (30.2)	
<b>Comorbilidad pretrasplante</b>					
Tiempo diálisis pretrasplante (años)	4.0±4.1		4.7±6.3		0.564
Colesterol pretrasplante (mg/dl)	148.5±38.6		142.0±40.4		0.379
Obesidad (IMC≥30)		9 (16.1)		3 (5.0)	0.068
Diabetes pretrasplante		4 (6.8)		6 (9.5)	0.581
Hipertrofia de ventrículo izquierdo		19 (40.4)		17 (34.0)	0.513
Neoplasias previas		1 (1.7)		2 (3.29)	0.519
Eventos cardiovasculares pretrasplante		4 (6.8)		5 (7.9)	0.807
<b>Comorbilidad postrasplante</b>					
Tiempo de isquemia fría (horas)	18.3±8.4		20.1±7.7		0.268
Obesidad (IMC≥30)		11 (19.3)		6 (10.0)	0.154
Diabetes postrasplante		15 (25.49)		12 (19.0)	0.397
Hipertrofia de ventrículo izquierdo		21 (44.7)		18 (36.0)	0.384
Neoplasias postrasplante		5 (8.5)		3 (4.8)	0.322
Eventos cardiovasculares postrasplante		4 (6.8)		7 (11.1)	0.404
Nueva diabetes después del trasplante		11 (18.6)		6 (9.5)	0.146
Episodios de rechazo agudo		6 (10.2)		11(17.5)	0.245
<b>Seguimiento en el trasplante</b>					
Tiempo seguimiento postrasplante (años)	6.8±6.4		6.7±5.7		0.904

En la **TABLA 13** se muestran las características de los pacientes trasplantados fumadores, según fuesen aleatorizados al grupo de intervención o grupo control en relación a la exposición al tabaco en el momento basal. La exposición al tabaco se ha valorado teniendo en cuenta: consumo de tabaco autodeclarado, dependencia a la nicotina, motivación para dejar de fumar y fase de abandono del hábito tabáquico. En dicha tabla, se objetiva que los grupos son comparables en consumo de tabaco autodeclarado, dependencia a la nicotina (test Fagerström), motivación para dejar de fumar (test Richmond) y en la fase de abandono de hábito tabáquico (Estadios Prochaska y DiClemente).

**TABLA 13. Evaluación basal de la exposición al tabaco en relación con: consumo de tabaco autodeclarado, dependencia a la nicotina, la motivación para dejar de fumar y fase de abandono del hábito tabáquico**

	Grupo Intervención (n=59)	Grupo Control (n=63)	
	Media (DT)	Media (DT)	p
<b>Consumo de tabaco autodeclarado (cigarrillos/día)</b>			
¿A qué edad empezó a fumar?	18.0±4.8	17.5±5.3	0.593
¿Cuántos cigarrillos fumaba antes del trasplante?	16.6±11.3	16.2±10.4	0.838
¿Cuántos cigarrillos fumaba en el momento del trasplante?	11.7±10.7	10.8±8.5	0.617
¿Cuál el consumo de cigarrillos al inicio del ensayo?	12±9.1	12.5±8.3	0.772
<b>Dependencia a la nicotina (test Fagerström)</b>	1.54±1.8	1.94±2.3	0.545
<b>Motivación para dejar de fumar (test Richmond)</b>	6.1±2.3	6.1±2.0	0.930
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Test de cotinina en orina positivos</b>	59 (100)	63 (100)	--
<b>Test de Fagerström por categorías</b>			0.153
≤ 4 Dependencia baja	56 (94.9)	53 (84.1)	
5-6 Dependencia moderada	2 (3.4)	6 (9.5)	
≥ 7 Dependencia alta	1 (1.7)	4 (6.3)	
<b>Fase de abandono de hábito tabáquico (Estadios Prochaska y DiClemente)</b>			0.950
Precontemplación	33 (54.0)	34 (54.0)	
Contemplación	7 (11.9)	7 (11.1)	
Preparación	19 (22.2)	22 (34.9)	
<b>Test de Richmond por categorías</b>			0.805
≥7 Motivación alta	24 (44.4)	23 (42.6)	
5-6 Motivación media	18 (33.3)	21 (38.9)	
≤4 Motivación baja	12 (22.2)	10 (18.5)	

## 11.2. MEDICIÓN DE LA EFICACIA TRAS LA INTERVENCIÓN

La evaluación de resultados en el seguimiento se muestra en la **TABLA 14**. En dicha tabla se objetivan las valoraciones a los 3, 6, 9 y 12 meses tras la intervención. Se han objetivado diferencias significativas a los 12 meses entre el grupo de intervención y el grupo control en monóxido de carbono exhalado por cooximetría (ppm) (6.1±6.8 vs. 9.7±10.2 ppm). Así como, en carboxihemoglobina exhalada por cooximetría (% COHb) (1.2±1.2 vs. 2.0±2.4%). Los valores del test de cotinina en orina positivos han sido

TABLA 14. Evaluación de resultados durante el seguimiento

Variables	3 meses			6 meses			9 meses			12 meses		
	Grupo intervención	Grupo control		Grupo intervención	Grupo control		Grupo intervención	Grupo control		Grupo intervención	Grupo control	
	Media±DT	Media±DT	p	Media±DT	Media±DT	p	Media±DT	Media±DT	p	Media±DT	Media±DT	p
Consumo autodeclarado (nº cigarrillos/día)	5.6±6.0	6.2±6.6	0.614	5.2±5.9	5.7±6.5	0.625	4.8±6.1	5.5±6.4	0.532	5.1±6.4	5.6±6.8	0.405
Consumo autodeclarado (porcentaje fumadores (%))	39 (66.1)	47(74.6)	0.304	40 (67.8)	46 (73.0)	0.528	34 (58.6)	43 (68.3)	0.271	31 (53.4)	42 (67.7)	0.109
Monóxido carbono exhalado cooximetría (ppm)	6.8±6.8			6.7±7.8			5.8±6.7			6.1±6.8	9.7±10.2	0.028
Carboxihemoglobina exhalada cooximetría (%COHb)	1.5±2.0			1.5±2.5			1.1±1.2			1.2±1.2	2.0±2.4	0.039
Dependencia nicotina (test Fagerström)	0.9±1.2	1.5±2.0	0.338	0.7±1.6	1.3±1.9	0.141	0.9±1.6	1.3±2.0	0.837	1.1±1.6	1.3±2.0	0.976
Motivación para dejar de fumar (test Richmond)	5.9±1.8	6.1±1.6	0.598	6.3±1.7	6.4±1.8	0.892	6.6±1.6	6.7±1.6	0.869	6.6±1.7	6.1±2.1	0.595
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	
Test cotinina en orina positivo	42 (71.2)	50 (79.4)	0.294	41(69.5)	48 (76.2)	0.405	35 (60.3)	44 (69.8)	0.273	31(53.4)	46 (74.2)	0.018
Test Fagerström por categorías												
≤ 4 dependencia baja	39 (100)	43 (91.5)		38 (95.0)	43 (93.5)		34 (97.1)	39 (90.7)		30 (96.8)	38 (90.5)	
5-6 dependencia moderada	0	2 (4.3)		1 (2.5)	1 (2.2)		0	2 (4.7)		0	2 (4.8)	
≥ 7 dependencia alta	0	2 (4.3)		1 (2.5)	2 (4.3)		1 (2.9)	2 (4.7)		1 (3.2)	2 (4.8)	
Motivación al cambio (Estadios Prochaska, DiClemente)			0.518			0.010			0.331			0.027
Pre-contemplación	9 (15.3)	11 (17.5)		10 (16.9)	8 (12.7)		13 (22.4)	10 (15.9)		14 (24.1)	9 (14.5)	
Contemplación	16 (27.1)	24 (38.1)		8 (13.6)	25 (39.7)		6 (10.3)	13 (20.6)		4 (6.9)	15 (24.2)	
Preparación	14 (23.7)	12 (19.0)		22 (37.3)	13 (20.6)		16 (27.6)	20 (31.7)		13 (22.4)	18 (29.0)	
Abandono del hábito	20 (33.9)	16 (25.4)		19 (32.2)	17 (27.0)		23 (39.7)	20 (31.7)		27 (46.6)	20 (32.3)	
Test Richmond por categorías			0.214			0.694			0.716			0.378
≥7 Motivación alta	13 (40.6)	19 (46.3)		15 (50.0)	18 (54.5)		8 (47.1)	15 (57.7)		3 (37.5)	5 (55.6)	
5-6 Motivación moderada	11 (34.4)	18 (43.9)		9 (30.0)	11 (33.3)		8 (47.1)	9 (34.6)		5 (62.5)	3 (33.3)	
≤4 Motivación baja	8 (25.0)	4 (9.8)		6 (20.0)	4 (12.1)		1 (5.9)	2 (7.7)		0	1 (11.1)	

también estadísticamente diferentes al final del estudio, entre el grupo de intervención y el grupo control. En el grupo de intervención la prevalencia de positivos ha sido del 53.4% y en el grupo control del 74.2%. También se han objetivado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el grupo control en diferentes momentos en el seguimiento en relación a la fase de abandono de hábito tabáquico según los estadios de Prochaska y DiClemente. A los 12 meses, en el grupo de intervención se encuentran más pacientes en estado de abandono del tabaco que en el grupo control (46.6% vs 32.3%). La misma tendencia se objetiva a los 6 meses. No se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos en las variables consumo de tabaco autodeclarado (nº cigarrillos/día), tasas de tabaquismo (%), dependencia a la nicotina (test Fagerström) y motivación para dejar de fumar (test Richmond). Aunque no se objetivan diferencias entre ambos grupos los valores de consumo de tabaco autodeclarado (nº cigarrillos/día), este valor es discretamente superior en el grupo control que en el grupo intervención a lo largo del seguimiento y la misma tendencia se objetiva en la dependencia a la nicotina (test Fagerström).

La concordancia entre el consumo de tabaco autodeclarado y el test de cotinina en orina positivo durante el seguimiento, medida por el índice de Kappa, se muestra en la **TABLA 15**. En dicha tabla se objetiva la alta concordancia entre ambas mediciones. Asimismo hemos evaluado la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del consumo autodeclarado en relación a lo objetivado por el test de cotinina en orina. Dicha evaluación muestra altos valores de sensibilidad, especificidad y de valores predictivos. Los cocientes de probabilidad negativos con valores tan bajos muestran de cualquier forma que una negación de la exposición al tabaco por parte del paciente no la descarta. Por el contrario, un cociente de probabilidad positivo con valores tan altos como el obtenido a los 6 meses (40.41) indica que una afirmación positiva prácticamente confirma la exposición.

**TABLA 15. Validez, seguridad y concordancia de lo declarado por el paciente comparándolo con la determinación de cotinina en orina**

	3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	95% IC		95% IC		95% IC		95% IC	
<b>Prevalencia</b>	75.41%	66.63-82.55	72.95%	64.02-80.40	65.29%	56.03-73.56	64.17%	54.85-72.57
<b>Correctamente diagnosticados</b>	95.08%	89.15-97.99	97.54%	92.44-99.36	96.69%	91.24-98.94	96.67%	91.17-98.93
<b>Sensibilidad</b>	93.48%	85.80-97.32	96.63%	89.77-99.13	96.20%	88.55-99.01	94.81%	86.53-98.32
<b>Especificidad</b>	100%	85.87-99.70	100%	87.02-99.72	97.62%	85.90-99.88	100%	89.79-99.79
<b>VPP</b>	100%	94.67-99.89	100%	94.67-99.89	98.70%	91.99-99.93	100%	93.77-99.88
<b>VPN</b>	83.33%	66.53-93.04	91.67%	76.41-97.82	93.18%	80.29-98.22	91.49%	78.73-97.24
<b>Coefficiente de probabilidades positivo</b>	--	--	--	--	40.41	5.82-280.33	--	--
<b>Coefficiente de probabilidades negativo</b>	0.07	0.03-0.14	0.03	0.01-0.10	0.04	0.01-0.12	0.05	0.02-0.13
<b>Kappa</b>	0.876		0.939		0.928		0.929	

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

La relación entre la respuesta a los 12 meses al test de cotinina en orina (positivo vs negativo) y diferentes variables incluidas a nivel basal junto con el grupo de asignación se muestran en la Tabla 5. En el análisis univariado se objetiva que la respuesta a los 12 meses se asocia a nivel basal con el consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día), motivación para dejar de fumar (test Richmond) y al grupo del estudio. En el análisis multivariado (OR ajustado), tras tener en consideración las variables indicadas en la **TABLA 16**, (edad al inicio del ensayo, consumo autodeclarado de tabaco, dependencia a la nicotina (test de Fagerström), motivación para dejar de fumar (test de Richmond), género y grupo de asignación se objetiva que las variables que tienen un efecto independiente para predecir positividad son: consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día)

**TABLA 16. Características de los pacientes según el resultado de cotinina en orina a los 12 meses según diferentes variables. Análisis univariado y multivariado de regresión**

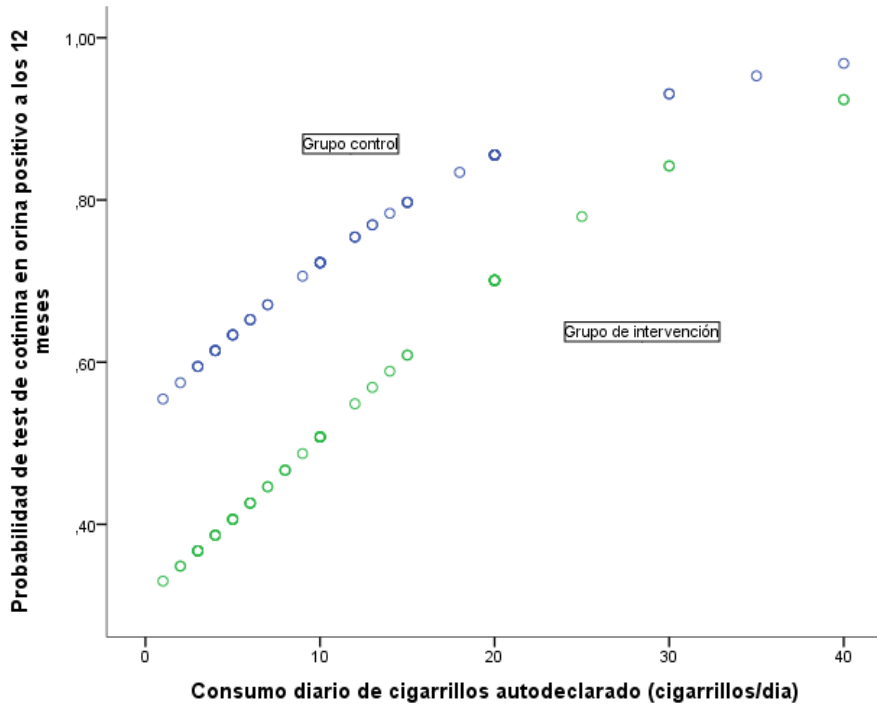
Variables	Test de cotinina en orina <b>positivo</b> a los 12 meses	Test de cotinina en orina <b>negativo</b> a los 12 meses	p	OR crudo (95%IC)	OR ajustado
	Media±DT	Media±DT			
<b>Edad al trasplante</b>	42.9±11.2	42.9±12.4	0.996	1.0 (0.97-1.03)	
<b>Tiempo trasplantado (años)</b>	5.0±5.2	6.1±7.0	0.298	0.97 (0.90-1.03)	
<b>Edad al iniciar el ensayo clínico</b>	47.9±10.7	49.0±11.9	0.581	0.99 (0.96-1.02)	0.99 (0.96-1.02)
<b>Consumo autodeclarado tabaco (cigarrillos/día)</b>	14.0±8.9	9.0±7.4	<b>0.004</b>	1.09 (1.03-1.15)	<b>1.09 (1.02-1.16)</b>
<b>Dependencia a la nicotina(test Fagerström)</b>	3.4±1.1	3.1±1.0	0.099	1.37 (0.94-2.00)	1.03 (0.65-1.62)
<b>Motivación para dejar de fumar (test Richmond)</b>	5.9±2.1	6.9±2.5	<b>0.026</b>	0.81 (0.68-0.98)	<b>0.83 (0.68-0.99)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>			
<b>Género</b>			0.915		
Mujer	24(64.9%)	13(35.1%)		1	
Hombre	53(63.8%)	30(36.2%)		0.92 (0.43-2.12)	0.60 (0.23-1.55)
<b>Grupo</b>			<b>0.019</b>		
Grupo Control	46(74.2%)	16(25.8%)		1	
Grupo Intervención	31(53.4%)	27(46.6%)		0.40 (0.18-0.86)	<b>0.39 (0.17-0.89)</b>

basal, la motivación para dejar de fumar medida por el test de Richmond test basalmente y el grupo de asignación al estudio. El estar en el grupo de intervención reduce significativamente el riesgo de test de cotinina en orina positivo (OR 0.39; 95% CI: 0.17-0.89). La mayor motivación para dejar de fumar reduce a su vez el riesgo de ser positivo (OR 0.83; 95% CI: 0.68-0.99) y el consumo autodeclarado de tabaco (cigarrillos/día) incrementa dicho riesgo. A más cigarrillos de consumo basal mayor riesgo de un resultado positivo (OR 1.09; 95%CI: 1.02-1.16). La relación entre el grupo de asignación y el consumo autodeclarado de tabaco y la motivación para dejar de fumar basalmente se muestra en la **FIGURA 7** y la **FIGURA 8**.

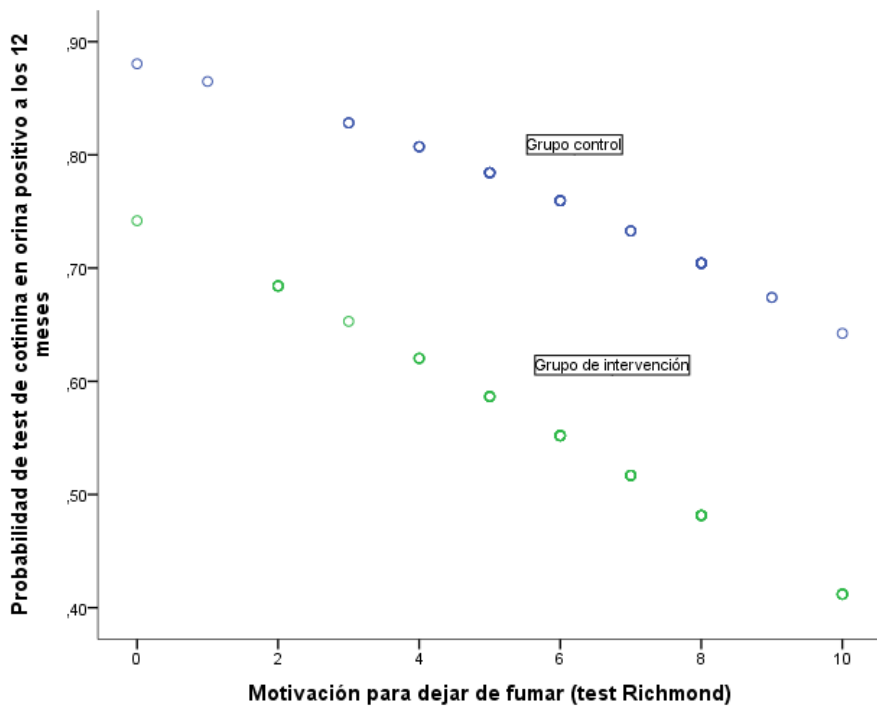
Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales



**FIGURA 7. Probabilidad de test de cotinina en orina positivo a los 12 meses según el consumo autodeclarado de tabaco basal y el grupo**



**FIGURA 8. Probabilidad de test de cotinina en orina positiva a los 12 meses según motivación para dejar de fumar (test Richmond) basalmente y el grupo**



### 11.3 RELEVANCIA CLÍNICA DE LA INTERVENCIÓN

La relevancia clínica de la intervención realizada se ha medido por medio de la confirmación del test de cotinina en orina a lo largo del seguimiento entre ambos grupos (TABLA 17). En dicha tabla, se muestra la RRR (reducción relativa del riesgo), la RAR (reducción absoluta del riesgo) y el NNT (número de pacientes a tratar) en ambos grupos. A los 12 meses se objetiva que la intervención reduce un 28% la positividad del test de cotinina en orina en relación al grupo control. Por otra parte, el valor del NNT a los 12 meses, muestra que cada 5 pacientes en los que realizamos una intervención, logramos que uno deje de fumar. Se objetiva un efecto dosis respuesta ya que a lo largo del seguimiento y de la exposición el NNT se va reduciendo progresivamente

**TABLA 17. Relevancia clínica de los resultados**

Test de cotinina en orina positivo					
	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	12 meses 95% IC
<b>Tasa de fumadores</b>					
Grupo intervención	71.2%	69.5%	60.3%	53.4%	
Grupo control	79.4%	76.2%	69.8%	74.2%	
<b>p</b>	0.294	0.405	0.273	<b>0.018</b>	
<b>Relevancia clínica</b>					
RR	0.90	0.91	0.85	0.72	0.54;0.96
RRR	0.10	0.09	0.15	0.28	0.04;0.46
RAR	0.08	0.07	0.11	0.20	0.04;0.37
NNT	12.23	14.93	9.51	4.88	2.68;27.28



---

## 12. DISCUSIÓN

De acuerdo con un estudio previo realizado por nuestro grupo, los pacientes que continúan fumando después del trasplante renal aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con los no fumadores y la incidencia de este tipo de eventos también aumenta con el tiempo de exposición (56). En dicho artículo se objetiva una relevancia clínica relevante en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares y el hecho de dejar de fumar.

De todas las intervenciones que se pueden llevar a cabo, el estímulo para crear un hábito de vida saludable y el abandono del hábito de fumar es la opción más sencilla y menos costosa y se puede hacer mediante el uso de una breve sesión de asesoramiento y la realización de la cooximetría.

Este estudio pone de manifiesto la efectividad de cooximetría en este subgrupo de pacientes para reducir la exposición al tabaco. No hemos encontrado artículos sobre intervención antitabaco en pacientes con insuficiencia renal (130). Es por ello que este trabajo aporta nueva evidencia en este subgrupo de pacientes trasplantados renales. Aunque no hemos encontrado estudios en este subgrupo de pacientes, si existe evidencia que la realización de una cooximetría, una prueba en la que el paciente puede ver un número y un color que indica si él/ella ha mejorado en comparación con visitas anteriores y ha demostrado ser eficaz para conseguir el abandono del hábito tabáquico (121, 122).

## **12.1 EVIDENCIAS SOBRE INTERVENCIONES ANTITABACO**

### **POBLACIONES DIFERENTES**

La eficacia de diferentes programas de intervención, el tratamiento cognitivo-conductual y farmacológico combinado, ha sido puesta de manifiesto sobre la prevalencia del hábito en poblaciones y pacientes de diversas características. Así se ha demostrado la eficacia en: niños y adolescentes en edad escolar (80, 81), en intervenciones comunitarias en personas jóvenes (82), en pacientes con trastornos mentales (83, 135, 136), en pacientes fumadores sometidos a intervenciones quirúrgicas (84), en pacientes ingresados en centros hospitalarios (85, 137) y en pacientes fumadores adictos a drogas (86). En gestantes se ha objetivado que dejar de fumar en el embarazo temprano puede ayudar a reducir el impacto adverso sobre la salud del recién nacido (138). También se ha encontrado eficacia de intervenciones en la última etapa del embarazo en un metanálisis con más de 29.000 pacientes (87). A su vez se ha descrito como estrategia para reducir el riesgo cardiovascular (88, 89).

### **METODOLOGÍAS DIFERENTES**

Existe a su vez evidencia sobre diferentes metodologías o estrategias de intervención para disminuir el consumo de tabaco.

Un metanálisis de 20 ensayos clínicos sugieren que algunas intervenciones basadas en Internet pueden ayudar a dejar de fumar, especialmente si la información se adapta adecuadamente a los usuarios y contactos automatizados frecuentes con los usuarios, sin embargo los ensayos no mostraron efectos consistentes (90).

Las tecnologías móviles incrementan la eficacia para cesar de fumar. El efecto combinado de apoyo para dejar de fumar de mensajes de texto en el abandono del tabaquismo fue verificada bioquímicamente (RR 2.16 [95% CI 1.77-2.62]) (91).

Intervenciones para dejar de fumar basados en teléfonos móviles aumentan la eficacia para dejar de fumar (92). Dispositivos inalámbricos móviles tienen el potencial de cambiar el comportamiento del estilo de vida (93). A su vez el asesoramiento telefónico se ha demostrado como metodología eficaz para dejar de fumar (94).

La acupuntura y las técnicas relacionadas con ella se han propuesto como un tratamiento para el abandono del hábito de fumar. En un metanálisis que incluye 38 estudios se muestra que aunque las estimaciones agrupadas indican posibles efectos a corto plazo, no hay pruebas consistentes y libres de sesgo de que la acupuntura, la acupresión, o la terapia con láser presenten un beneficio sostenido en el abandono del hábito de fumar durante seis meses o más (95).

## **FARMACOLOGÍA**

Los fármacos antidepresivos también muestran su eficacia. Un metanálisis con 24 ensayos muestra que los antidepresivos bupropión y nortriptilina ayudan en el abandono del hábito de fumar a largo plazo (100).

Por otra parte en relación a terapias conductuales y farmacoterapéuticas, se objetiva que proporcionar apoyo conductual personal o por vía telefónica a las personas que utilizan farmacoterapia para dejar de fumar tiene un efecto pequeño pero importante (101, 102).

En cuanto a las terapias de remplazamiento de la nicotina (TRN -nicotine replacement therapy), el bupropión, la vareniclina y la citisina han mostrado mejorar las probabilidades de abandono. El TRN de combinación y la vareniclina son igualmente eficaces como ayuda para el abandono. La nortriptilina también mejora las probabilidades de abandono. Según las pruebas actuales, ninguno de los tratamientos parece tener una incidencia de eventos adversos que impida su uso. Los autores justifican la realización de estudios de investigación adicionales sobre la seguridad de la vareniclina y la posibilidad de la citisina como un tratamiento eficaz y asequible, pero no sobre la eficacia ni la seguridad del TRN (103).

### **CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS**

En cuanto a los cigarrillos electrónicos para el abandono y la reducción del hábito de fumar, hay pruebas de dos ensayos de que los cigarrillos electrónicos ayudan a los fumadores a abandonar el hábito de fumar a largo plazo en comparación con los placebos. Sin embargo, el escaso número de ensayos, las bajas tasas de eventos y los amplios intervalos de confianza alrededor de las estimaciones significan que la confianza en el resultado se califica "baja" según las normas GRADE. La falta de diferencias entre el efecto de los cigarrillos electrónicos en comparación con los parches de nicotina encontrada en un ensayo es incierta por motivos similares. Los cigarrillos electrónicos parecen ayudar a los fumadores que no pueden dejar de fumar en absoluto a reducir el consumo de cigarrillos en comparación con los placebos y los parches de nicotina, pero las limitaciones anteriores también afectan la certeza en este resultado. Además, la falta de evaluación bioquímica de la reducción real de la inhalación de humo limita aún más estas pruebas. No hubo pruebas de que el uso de los cigarrillos electrónicos a corto plazo se asocie con riesgo para la salud (104).

### **MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN**

El valor adicional de adaptar la intervención al estadio de cambio del fumador es incierto.

Treinta y un ensayos de intervenciones de autoayuda o de asesoramiento basado en la etapa versus cualquier condición de control demuestran niveles de efectividad que son comparables con sus homólogos. La provisión de estos tipos de apoyo práctico para aquellos que tratan de dejar de fumar parece ser más productivo que no intervenir. Sin embargo, el valor adicional de la adaptación de la intervención a la etapa de cambio del fumador es incierto. La evidencia no es clara para otros tipos de intervención por etapas, incluyendo el asesoramiento telefónico, programas de ordenador interactivos y la formación de los médicos. La evidencia no apoya el consejo antitabaco sólo para aquellos fumadores percibidos como en las etapas de preparación y acción (105).

### **PROFESIONALES DIFERENTES**

Un metanálisis de 17 estudios (96) refiere que los profesionales sanitarios que habían recibido entrenamiento tuvieron mayor probabilidad de cumplir con tareas relacionadas con el abandono del hábito de fumar en comparación con los controles no entrenados.

El entrenamiento de los profesionales de la salud para administrar intervenciones para el abandono del hábito de fumar tuvo un efecto cuantificable sobre la prevalencia puntual del hábito de fumar, la abstinencia continua y el rendimiento profesional.

A su vez han podido demostrar que las intervenciones de las farmacias (97) y dentistas (98, 139) son eficaces en la comunidad para dejar de fumar.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales



A su vez se ha puesto de manifiesto que los profesionales de enfermería pueden realizar intervenciones antitabaco eficaces (99).

### **POLÍTICAS DE INFORMACIÓN**

Los estudios longitudinales sugieren consistentemente que la exposición a la publicidad y promoción del tabaco está asociada con la probabilidad de que los adolescentes comiencen a fumar (106). También se han estudiado las intervenciones según el lugar de trabajo (108).

Los incentivos económicos estimulan las tasa de abandono (107). Sin embargo no se ha demostrado que los programas de incentivos prevengan la iniciación del hábito de fumar entre los jóvenes, aunque hay relativamente pocos estudios publicados y los mismos son de calidad variable (109).

Hay pruebas de que los programas de control del consumo de tabaco integrales que incluyen campañas de los medios de comunicación de masas pueden ser efectivos para cambiar la conducta de los fumadores adultos, pero las pruebas proceden de un grupo heterogéneo de estudios de calidad metodológica variable. Un programa de control del consumo de tabaco a nivel estatal (Massachusetts) mostró resultados positivos hasta ocho años después de la campaña. Otro (California) mostró resultados positivos durante el periodo de financiación y ejecución adecuadas y en la evaluación final desde el principio del programa (110).

Las leyes que prohíben fumar han mostrado que la introducción de leyes que prohíben el acto de fumar lleva a mejores resultados de salud por la reducción de la exposición pasiva al humo de cigarrillo en los países y sus poblaciones. Las pruebas más claras se observan en la reducción de los ingresos por síndrome coronario agudo. Hay pruebas de una reducción en la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco a nivel nacional. Hay pruebas

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

inconsistentes de una repercusión sobre los resultados de salud respiratoria y perinatal, y en la prevalencia del tabaquismo y el consumo de tabaco (111).

Como ya señalamos previamente no hemos encontrado artículos sobre intervención antitabaco en pacientes con insuficiencia renal (130). Es por ello que este trabajo aporta nueva evidencia en este subgrupo de pacientes trasplantados renales.

En este ensayo clínico se muestra como los pacientes del grupo control e intervención eran similares en edad, tiempo trasplantado, comorbilidad y tiempo de seguimiento. También fueron similares en: patrón de consumo de tabaco, adicción a la nicotina, la motivación para dejar de fumar (test de Richmond) y etapas motivacionales (Estadios de Prochaska y DiClemente).

Tras la realización de la coximetría objetivamos reducciones significativas en las variables monóxido de carbono exhalado por cooximetría, test de cotinina en orina y cambios en el grupo de intervención y el grupo control en el modelo transteórico del cambio de Prochaska y DiClemente, consistente con las publicaciones previamente mencionadas que muestran la eficacia de este tipo de intervenciones.

## 12.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

En el presente trabajo somos conscientes de las siguientes limitaciones en relación a:

- **Sesgo de selección:** Este estudio es aplicable a este subgrupo de pacientes (receptores de trasplante renal que fuman) para reducir la exposición al tabaco. En todo caso está comprobada la comparabilidad de los grupos al inicio del estudio. Por otra parte nuestros resultados son consistentes con los realizados sobre otros subgrupos de pacientes.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

- En relación a los **sesgos de información**, para minimizarlos, se utilizan cuestionarios validados realizados por profesionales adiestrados.

La validez de consumo de auto-declarado de tabaco es cuestionada debido a la creencia de que los fumadores tienden a subestimar la cantidad que fuman (123-126). En nuestro estudio hemos estudiado además la validez y concordancia de los resultados auto-declarados con los hallazgos bioquímicos y muestran una alta concordancia y validez en este subgrupo de pacientes.

Para evitar errores de clasificación o el engaño auto-declarado de la condición de fumador, debido al sesgo de información, se recomiendan medidas bioquímicas para validar auto-informes de la conducta de fumar entre los pacientes que son participantes en los estudios de evaluación (127-129). En este estudio se utiliza tanto el consumo de auto-declarado de tabaco como las medidas bioquímicas.

- Para controlar **las variables de confusión** hemos estudiado diferentes variables que nos permiten demostrar la comparabilidad de los grupos no solo en cuanto a la comorbilidad sino en cuanto a su exposición previa al tabaco. Por otra parte, con el fin de tener en cuenta las diferentes variables de confusión se realiza un análisis de regresión logística teniendo en cuenta no solo el grupo de asignación sino el consumo auto-declarado de tabaco, la dependencia a la nicotina, la motivación para dejar de fumar, la edad el sexo y el tiempo que lleva trasplantado.

### 12.3 APORTACIONES DEL ESTUDIO

---

A los 12 meses se objetiva un descenso en monóxido de carbono y carboxihemoglobina en el aire exhalado por cooximetría en el grupo de intervención sobre el grupo control. El test de cotinina en orina positivo a su vez ha sido significativamente menor entre el grupo de intervención que en el grupo control.

A los 12 meses se muestra una diferencia significativa entre el grupo de intervención y el grupo control en el modelo transteórico del cambio de Prochaska y Diclemente. En el grupo de intervención, la prevalencia del estado de abandono de tabaco, es más elevada que en el grupo control. La misma tendencia se objetiva a los 6 meses.

No se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos en las variables autoconsumo declarado de tabaco (nº cigarrillos/día, las tasas de tabaquismo (%), dependencia de la nicotina (test de Fagerström) y la motivación para dejar de fumar (Richmond test). Aunque no se objetivan diferencias entre ambos grupos los valores de consumo autodeclarado de tabaco (nº cigarrillos/día), este valor es discretamente superior en el grupo control que en el grupo intervención a lo largo del seguimiento y la misma tendencia se objetiva en el test de dependencia a la nicotina (test Fagerström).

Existe una alta concordancia entre el consumo autodeclarado de tabaco y test de cotinina en orina.

Tras tener en consideración las variables edad al inicio del ensayo, consumo declarado de tabaco, test de Fagerström de dependencia a la nicotina, la motivación para dejar de fumar por medio del test de Richmond, el sexo del paciente y el grupo de asignación al ensayo objetivamos que las variables que

tienen un efecto independiente para predecir un test de cotinina en orina positivo a los 12 meses son: estar en el grupo control del estudio, la motivación para dejar de fumar medida por el test de Richmond basal y el consumo declarado de tabaco basal. Estar en el grupo intervención reduce significativamente el riesgo de un test de cotinina en orina positivo, la mayor motivación para dejar de fumar medida por medio del Richmond test reduce dicho riesgo y el mayor consumo autodeclarado de exposición al tabaco lo incrementa.

En definitiva la utilización de la cooximetría en pacientes trasplantados renales fumadores, se muestra como una intervención clínicamente relevante para reducir la exposición al tabaco, como muestra la reducción relativa del riesgo, la reducción absoluta del riesgo y número necesario de pacientes a tratar para evitar que uno deje de fumar.

La efectividad de cooximetría se confirma en este subgrupo de pacientes para reducir la exposición al tabaco. La intervención es fácil de usar, con un bajo coste y con grandes implicaciones sobre la prevención del riesgo cardiovascular.

---

## 13. CONCLUSIONES

- a) Los pacientes del grupo de intervención y el grupo control son comparables en: edad del trasplante, tiempo de años trasplantado, edad al inicio del ensayo clínico, género, comorbilidad previa al trasplante, como son el tiempo de diálisis previo al trasplante, el nivel de colesterol total, la prevalencia de obesidad, la prevalencia de diabetes pretrasplante, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, los tumores malignos previos y los eventos cardiovasculares previos al trasplante. Entre ambos grupos tampoco objetivamos diferencias en la comorbilidad después del trasplante como es el tiempo de isquemia fría, la prevalencia de obesidad, de diabetes, de hipertrofia de ventrículo izquierdo, de tumores tras el trasplante, de eventos cardiovasculares posteriores al trasplante, de diabetes de nueva aparición tras el trasplante o episodios de rechazo agudo. Por otra parte, tampoco existen diferencias en el tiempo de seguimiento tras el trasplante.
- b) A su vez los pacientes del grupo de intervención y el grupo control son similares en el consumo autodeclarado de tabaco, la dependencia a la nicotina medida por el test de Fagerström, la motivación para dejar de fumar medida por el test de Richmond y el modelo transteórico del cambio de Prochaska y Diclemente.
- c) Existen diferencias significativas a los 12 meses en el grupo de intervención y el grupo control en monóxido de carbono exhalado por cooximetría.

- d) Existen diferencias significativas a los 12 meses en el grupo de intervención y el grupo control en la carboxihemoglobina exhalada por cooximetría.
- e) Test de cotinina en orina positivo ha sido significativamente menor entre el grupo de intervención que en el grupo control.
- f) Se han objetivado diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses entre el grupo de intervención y el grupo control en el modelo transteórico del cambio de Prochaska y Diclemente. En el grupo de intervención, la prevalencia del estado de abandono de tabaco, es más elevada que en el grupo control. La misma tendencia se objetiva a los 6 meses.
- g) No se objetivan diferencias significativas entre ambos grupos en las variables autoconsumo declarado de tabaco (nº cigarrillos/día, porcentaje de fumadores (%), dependencia a la nicotina (Test Fagerström) y motivación para dejar de fumar (Test Richmond). Aunque no se objetivan diferencias entre ambos grupos los valores de consumo autodeclarado de tabaco (nº cigarrillos/día), este valor es discretamente superior en el grupo control que en el grupo intervención a lo largo del seguimiento y la misma tendencia se objetiva en la dependencia a la nicotina (Test Fagerström).
- h) Existe una alta concordancia entre el consumo autodeclarado de tabaco y test de cotinina en orina. Lo declarado por el paciente muestra una alta sensibilidad y especificidad y altos valores predictivos en relación a los valores detectados de cotinina en orina. Los cocientes de probabilidad positivos elevados indican que una autodeclaración de exposición positiva al tabaco confirma la exposición. Los cocientes de probabilidad negativos

con valores reducidos muestran que una negación de la exposición al tabaco por parte del paciente no la descartan.

- i) Tras tener en consideración las variables edad al inicio del ensayo, consumo declarado de tabaco, test de Fagerström de dependencia a la nicotina, la motivación para dejar de fumar por medio del test de Richmond, el sexo del paciente y el grupo de asignación al ensayo objetivamos que las variables que tienen un efecto independiente para predecir un test de cotinina en orina positivo a los 12 meses son: estar en el grupo control del estudio, la motivación para dejar de fumar medida por el test de Richmond basal y el consumo declarado de tabaco basal. Estar en el grupo intervención reduce significativamente el riesgo de un test de cotinina en orina positivo, la mayor motivación para dejar de fumar medida por medio del Richmond test reduce dicho riesgo y el mayor consumo autodeclarado de exposición al tabaco lo incrementa.
- j) La utilización de la cooximetría en pacientes trasplantados renales fumadores, se muestra como una intervención clínicamente relevante para reducir la exposición al tabaco, como muestra la reducción relativa del riesgo, la reducción absoluta del riesgo y número necesario de pacientes a tratar para evitar que uno deje de fumar.





---

## 14. PUBLICACIÓN DERIVADA DE LA TESIS

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales



## STUDY PROTOCOL

## Open Access



# A randomized clinical trial to determine the effectiveness of CO-oximetry and anti-smoking brief advice in a cohort of kidney transplant patients who smoke: study protocol for a randomized controlled trial

Salvador Pita-Fernández<sup>1\*</sup>, Rocío Seijo-Bestilleiro<sup>1</sup>, Sonia Pértega-Díaz<sup>1</sup>, Ángel Alonso-Hernández<sup>2</sup>, Constantino Fernández-Rivera<sup>2</sup>, Mercedes Cao-López<sup>2</sup>, Teresa Seoane-Pillado<sup>1</sup>, Beatriz López-Calviño<sup>1</sup>, Cristina González-Martín<sup>3</sup> and Francisco Valdés-Cañedo<sup>2</sup>

**Abstract**

**Background:** The cardiovascular risk in renal transplant patients is increased in patients who continue to smoke after transplantation.

The aim of the study is to measure the effectiveness of exhaled carbon monoxide (CO) measurement plus brief advisory sessions, in comparison to brief advice, to reduce smoking exposure and smoking behavior in kidney transplant recipients who smoke. The effectiveness will be measured by: (1) abandonment of smoking, (2) increase in motivation to stop smoking, and (3) reduction in the number of cigarettes smoked per day.

**Methods/design:** Design: a randomized, controlled, open clinical trial with blinded evaluation.

Scope: A Coruña Hospital (Spain), reference to renal transplantation in the period 2012–2015.

Inclusion criteria: renal transplant patients who smoke in the precontemplation, contemplation or preparation stages according to the Prochaska and DiClemente's Stages of Change model, and who give their consent to participate.

Exclusion criteria: smokers attempting to stop smoking, patients with terminal illness or mental disability that prevents them from participating.

Randomization: patients will be randomized to the control group (brief advisory session) or the intervention group (brief advisory session plus measuring exhaled CO). The sample target size is  $n = 112$ , with 56 patients in each group. Allowing for up to 10% loss to follow-up, this would provide 80% power to detect a 13% difference in attempting to give up smoking outcomes at a two-tailed significance level of 5%. Measurements: sociodemographic characteristics, cardiovascular risk factors, treatment, rejection episodes, infections, self-reported smoking habit, drug use, level of dependence (the Fagerström test), stage of change (Prochaska and DiClemente's Stages of Change model), and motivation to giving up smoking (the Richmond test).

Response: the effectiveness will be evaluated every 3, 6, 9 and 12 months as: pattern of tobacco use (self-reported)  
(Continued on next page)

\* Correspondence: salvador.pita.fernandez@sergas.es

<sup>1</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, Hotel de Pacientes, 7a, As Xubias, 84, 15006 A Coruña, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Pita-Fernández et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

tobacco use), smoking cessation rates, carbon monoxide (CO) levels in exhaled air measured by CO-oximetry, urinary cotinine tests, nicotine dependence (Fagerström test), motivational stages of change (Prochaska and DiClemente's stages) and motivation to stop smoking (the Richmond test).

Analysis: descriptive statistics and linear/logistic multiple regression models will be performed. Clinical relevance will be measured as relative risk reduction, absolute risk reduction and the number needed to treat.

Ethics: informed consent of the patients and Ethical Review Board was obtained (code 2011/061).

**Discussion:** Tobacco is a modifiable risk factor that increase the risk of morbidity and mortality in kidney transplant recipients. If effectiveness of CO-oximetry is confirmed to reduce tobacco exposure, we would have an intervention that is easy to use, low cost and with great implications about cardiovascular risk prevention in these patients.

**Trial registration:** Current Controlled Trials ISRCTN16615772.

EudraCT number: 2015-002009-12.

**Keywords:** Smoking cessation, Carbon monoxide, Nicotine dependence, Kidney transplantation

## Background

Cigarette smoking is a well-established risk factor for cardiovascular disease and cancer [1]. An adverse effect of smoking on renal function has also been described. Although the exact mechanisms of smoking-induced renal damage remain to be determined, there is clinical evidence that smoking has important adverse effects on renal outcome in various kidney diseases, such as diabetic nephropathy, hypertensive kidney disease, and primary glomerular diseases, as well as for patients who require hemodialysis chronically [2–4]. In renal transplant recipients, who already have a higher risk of cancer [5, 6] and cardiovascular disease [7] than the general population, smoking should probably be viewed as an even more risky behavior.

Despite its well-known harmful effects, smoking prevalence is still high, predominantly in developing countries. The latest World Health Organization (WHO) population survey demonstrated a 29 % rate of smoking in adults in Europe [8]. In Spain, the 2006 National Health Survey (NHS) estimated a 29.5 % smoking rate in adults aged 16 and over [9], with approximately 53,155 smoking-attributable deaths in the same year [10]. Smoking prevalence among kidney transplant recipients is more difficult to estimate, and varies greatly across studies [11]. In a previous work, we found that up to 41.7 % of the renal transplanted patients in our center were smokers at the time of transplantation, and about 15 % continued smoking after the transplant [12]. Although this figure is not very high, the impact of smoking habit on the probability of cardiovascular events in the follow-up of kidney transplant recipients is clinically relevant. As stated in a previous paper, at the 5-year and 10-year follow-up, the number of patients needed to treat (NNT) who would have to give up smoking to prevent a cardiovascular event was 7 and 4, respectively [13].

A recent review [11] identified 12 studies in the period 1968–2009 reporting the effect of cigarette smoking on kidney allograft or recipient survival [14–25]. Although some of the revised studies showed contradictory results,

in general cigarette smoking was associated with an increased risk of both graft loss and death. More recently, a large-scale study investigated the effect of smoking on post-kidney transplant outcomes in a retrospective cohort of 41,705 adult renal transplant recipients in the United States Renal Data System [26]. That work concluded that, compared with patients who have never smoked, new onset smoking after transplantation is associated with reduced allograft and patient survival. Similarly, a prospective study of 604 renal transplant recipients in The Netherlands showed that smoking after renal transplantation increases the risk of graft failure and mortality, while past smoking is a risk factor for mortality but not for graft failure [27]. Another European recent study in 402 randomly selected kidney graft recipients also concluded that smoking is a risk factor for kidney damage following renal transplantation [28].

Although there is evidence that active smoking plays an important role in allograft loss and patient mortality, this information has so far had little impact on patient management. Based on these results, smoking cessation should be promoted among patients undergoing kidney transplantation.

Both pharmacotherapy and non-pharmacological interventions could be used for the treatment of tobacco dependence. Non-pharmacological methods have the advantage of being inexpensive and feasible to implement, and may be particularly appropriate for transplant patients, who are usually polymedicated. The main non-pharmacological interventions for the treatment of tobacco dependence include advice from health professionals, self-help material, proactive telephone counseling, group or individual counseling, and intra-treatment or extra-treatment social support.

Although smoking cessation advice from a health professional improves smoking cessation rates, it is only moderately effective, with a smoking cessation rate only 1 to 3 % higher [29]. An alternative to increase smoking

(Continued from previous page)

tobacco use), smoking cessation rates, carbon monoxide (CO) levels in exhaled air measured by CO-oximetry, urinary cotinine tests, nicotine dependence (Fagerström test), motivational stages of change (Prochaska and DiClemente's stages) and motivation to stop smoking (the Richmond test).

Analysis: descriptive statistics and linear/logistic multiple regression models will be performed. Clinical relevance will be measured as relative risk reduction, absolute risk reduction and the number needed to treat.

Ethics: informed consent of the patients and Ethical Review Board was obtained (code 2011/061).

**Discussion:** Tobacco is a modifiable risk factor that increase the risk of morbidity and mortality in kidney transplant recipients. If effectiveness of CO-oximetry is confirmed to reduce tobacco exposure, we would have an intervention that is easy to use, low cost and with great implications about cardiovascular risk prevention in these patients.

**Trial registration:** Current Controlled Trials ISRCTN16615772.  
EudraCT number: 2015-002009-12.

**Keywords:** Smoking cessation, Carbon monoxide, Nicotine dependence, Kidney transplantation

## Background

Cigarette smoking is a well-established risk factor for cardiovascular disease and cancer [1]. An adverse effect of smoking on renal function has also been described. Although the exact mechanisms of smoking-induced renal damage remain to be determined, there is clinical evidence that smoking has important adverse effects on renal outcome in various kidney diseases, such as diabetic nephropathy, hypertensive kidney disease, and primary glomerular diseases, as well as for patients who require hemodialysis chronically [2–4]. In renal transplant recipients, who already have a higher risk of cancer [5, 6] and cardiovascular disease [7] than the general population, smoking should probably be viewed as an even more risky behavior.

Despite its well-known harmful effects, smoking prevalence is still high, predominantly in developing countries. The latest World Health Organization (WHO) population survey demonstrated a 29 % rate of smoking in adults in Europe [8]. In Spain, the 2006 National Health Survey (NHS) estimated a 29.5 % smoking rate in adults aged 16 and over [9], with approximately 53,155 smoking-attributable deaths in the same year [10]. Smoking prevalence among kidney transplant recipients is more difficult to estimate, and varies greatly across studies [11]. In a previous work, we found that up to 41.7 % of the renal transplanted patients in our center were smokers at the time of transplantation, and about 15 % continued smoking after the transplant [12]. Although this figure is not very high, the impact of smoking habit on the probability of cardiovascular events in the follow-up of kidney transplant recipients is clinically relevant. As stated in a previous paper, at the 5-year and 10-year follow-up, the number of patients needed to treat (NNT) who would have to give up smoking to prevent a cardiovascular event was 7 and 4, respectively [13].

A recent review [11] identified 12 studies in the period 1968–2009 reporting the effect of cigarette smoking on kidney allograft or recipient survival [14–25]. Although some of the revised studies showed contradictory results,

in general cigarette smoking was associated with an increased risk of both graft loss and death. More recently, a large-scale study investigated the effect of smoking on post-kidney transplant outcomes in a retrospective cohort of 41,705 adult renal transplant recipients in the United States Renal Data System [26]. That work concluded that, compared with patients who have never smoked, new onset smoking after transplantation is associated with reduced allograft and patient survival. Similarly, a prospective study of 604 renal transplant recipients in The Netherlands showed that smoking after renal transplantation increases the risk of graft failure and mortality, while past smoking is a risk factor for mortality but not for graft failure [27]. Another European recent study in 402 randomly selected kidney graft recipients also concluded that smoking is a risk factor for kidney damage following renal transplantation [28].

Although there is evidence that active smoking plays an important role in allograft loss and patient mortality, this information has so far had little impact on patient management. Based on these results, smoking cessation should be promoted among patients undergoing kidney transplantation.

Both pharmacotherapy and non-pharmacological interventions could be used for the treatment of tobacco dependence. Non-pharmacological methods have the advantage of being inexpensive and feasible to implement, and may be particularly appropriate for transplant patients, who are usually polymedicated. The main non-pharmacological interventions for the treatment of tobacco dependence include advice from health professionals, self-help material, proactive telephone counseling, group or individual counseling, and intra-treatment or extra-treatment social support.

Although smoking cessation advice from a health professional improves smoking cessation rates, it is only moderately effective, with a smoking cessation rate only 1 to 3 % higher [29]. An alternative to increase smoking



cessation rates could be to provide the patients with feedback on the physical effects of smoking via physiological measurements, such as measurement of carbon monoxide (CO) levels in exhaled air by CO-oximetry. Although a recent review could not demonstrate a significant benefit of interventions based on biomedical risk assessments, there is still insufficient evidence regarding this issue [30]. Furthermore, there is scarce data exploring the effect of these kinds of interventions on hospitalized patients or acutely ill patients. It is possible that such a specific context and the presence of co-existent illnesses could facilitate a modification of risk perception.

Currently, different projects are trying to determine the efficacy of adding spirometry or CO-oximetry information to brief advice on smoking cessation, in the primary health care setting [31, 32]. Measuring the level of CO in smokers' exhaled air can motivate them to stop smoking or be a useful tool in monitoring their progress towards cessation. We aim to test its efficiency in a more restricted setting, studying its utility to promote smoking cessation among kidney transplanted patients. The objective of this study is to measure the effectiveness of exhaled CO plus brief advisory sessions, in comparison to brief advice, to reduce smoking exposure and smoking behavior in kidney transplant recipients who smoke. The effectiveness will be measured by:

1. Self-reported tobacco use: abandonment of smoking habit and change in the number of cigarettes per day smoked
2. Abandonment of smoking habit confirmed through a urinary cotinine test
3. Variation in the motivational stages of change, according to the Prochaska and DiClemente's Stages of Change model [33]
4. Change in the motivation to giving up smoking, according to the Richmond test [34]
5. Change in dependence, measured according to the Fagerström test [35]

## Methods/design

### Design and settings

This will be a single-centre prospective, randomized, controlled and open clinical trial with parallel groups set in the Nephrology Department at the Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (northwest Spain). This is a 1382-bed public tertiary care hospital attending a population of nearly 560,000 inhabitants. The Nephrology department at Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña is a reference hospital for renal transplantation at national level.

### Study period

Four years (from January 2012 to December 2015).

### Study population

All renal transplanted patients attending specialized consultations at the Nephrology department during the study period, who meet the inclusion criteria, are eligible to participate in the study. The flowchart of the study is shown in Fig. 1.

### Inclusion criteria

- Adult (over 18 years of age) kidney transplant recipients who smoke, with functioning allograft, who underwent primary or repeated renal transplantation from a cadaveric or a living donor in the A Coruña Hospital between 1981 and 2014
- Current daily smokers. Smoking status is defined according to the WHO classification. Therefore, a patient is considered a current daily smoker if they report daily smoking during the previous month, irrespective of the number of cigarettes smoked
- Patients in the precontemplation, contemplation or preparation stages, based on Prochaska and DiClemente's transtheoretical model [33]

Smokers in the precontemplation stage have not seriously considered giving up smoking and do not think they will do so within the next 6 months. For the individual the pros of continuing smoking clearly outweigh the cons. They can be in this condition because they are misinformed or poorly informed about the consequences of their conduct or because they have tried to change it several times and are demoralized because they were not able to do so. They tend to avoid reading, speaking or thinking about the risk. Smokers in the contemplation stage have seriously considered giving up smoking within the next 6 months. They have not considered giving up smoking within the next 30 days or have not tried to stop for at least 24 h in the last year. They worry about the risks, their motivation to change or to remain without changing, and also their intention of changing in the long term, within the next 6 months but without specifying when. The smokers in the stage of preparation for the action have considered giving up smoking within the next 30 days, besides having made an attempt to abandon the habit for a duration of at least 24 h in the last year. Otherwise, they will be said to be in the stage of contemplation.

### Exclusion criteria

- Adult kidney transplant recipients whose grafts have failed
- Non-smoker and former smoker kidney transplant recipients

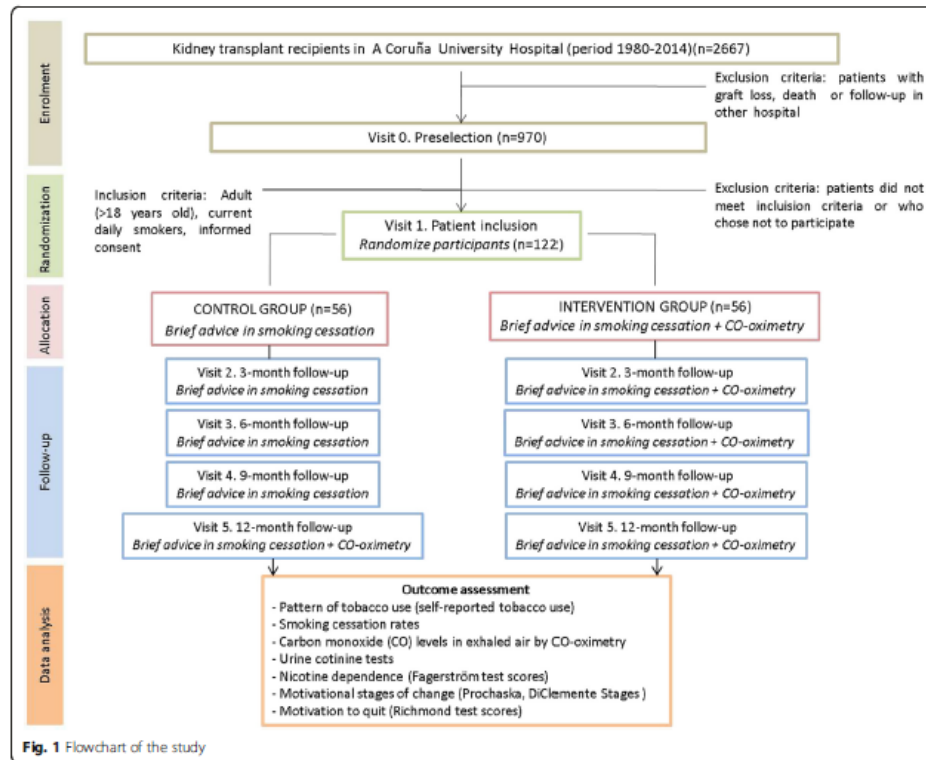


Fig. 1 Flowchart of the study

- Patients in the action stage on Prochaska and DiClemente's transtheoretical model [33]
- Patients with any chronic or terminal condition that complicates the study interventions
- Patients with mental illness or transitory psychiatric deterioration at the moment of inclusion, who are not able to understand the study or complete the informed consent

**Recruitment of subjects**

All renal transplanted patients will be contacted during their medical consultations at the hospital. They will be asked about their smoking habit. The patients who declare themselves smokers will be informed about the aims of the study and will be offered the chance to take part in it. An information sheet will be provided and informed consent will be obtained.

They will be asked about their consumption of tobacco and their attitude to giving up smoking with the aim of evaluating the phase of tobacco abandonment that they

are on according to the process of change in Prochaska and DiClemente's Stages of Change model [33].

Once the informed consent form has been signed each patient will be randomly assigned to the control group or the intervention group, according to the following scheme:

- Control group: brief advisory session to help give up smoking [36]
- Intervention group: brief advisory session on giving up smoking plus measurement of CO exhaled for CO-oximetry

**Sample size**

Meta-analyses have shown that around 5–6 % of smokers stop after the brief advisory session from a physician [36]. A 13 % increase in the cessation rate for the brief advisory session plus CO-oximetry over the brief advisory session alone is considered clinically relevant. The sample target size is, therefore, 112 patients,



with 56 patients in each group of the trial. Allowing for up to 10 % loss to follow-up, this would provide 80 % power to detect a 13 % difference in smoking cessation outcomes at a two-tailed significance level of 5 %.

#### Blinding

This was an open clinical trial. Only those assessing outcomes were blinded after assignment to interventions.

#### Random allocation to study arms

Computerized allocation to each of the study groups is done in advance. The assignment sequence is generated by a person who is not responsible for determining patient eligibility. By the nature of the interventions neither the researchers nor the patients can be blinded to the assignment.

#### Intervention

At the baseline visit (visit 1) patients included in the study control group will be given a brief advisory session about giving up smoking. This will be firm, concise, personalized (trying to find the most important motivation for each patient) and appropriate to the phase towards cessation they are in. This will provide information about the negative effects of tobacco on their health and explain the main advantages of stopping smoking [36].

Patients included in the intervention group will receive the brief advisory session, as with the patients who belong to the control group, and in addition, CO-oximetry will be administered to them. This exploration allows one to know the amount of CO that the subject has in their body. The patient will take a deep breath and hold it for 15 s, then a slow, long and complete exhalation will be made. After a few seconds the oximeter indicator becomes stable and marks the exact number of particles per million (ppm) of CO that the subject has in the air they breathe. Follow-up visits will take place at 3 months (visit 2), 6 months (visit 3) and 9 months (visit 4). At each of these moments the anti-smoking advice will be repeated in the control group and anti-smoking advice plus CO-oximetry repeated in the intervention group (Table 2). At the 12-month (visit 5) visit, the anti-smoking advice will be given to both groups as well as CO-oximetry.

#### Independent measures

From each patient included in the study the following variables will be recorded (Table 1):

1. Donor characteristics: age (years), gender and type of donor (deceased versus alive)
2. Recipient features:
  - Sociodemographic variables: age (years), gender
  - Chronic kidney disease-related risk factors: primary kidney disease, current treatment, previous transplants, cold ischemia time
  - Pre-transplant cardiovascular risk factors: weight (kg), height (m) and body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), basal cholesterol, systolic and diastolic pre-transplant blood pressure. Hypertension is defined as blood pressure above 140/90 mmHg. Pre-transplant hypercholesterolemia is considered as a cholesterol value above 200 mg/dl. Cardiovascular events before the transplant, tumors prior to transplant, smoking exposure prior to transplant, pre-transplant diabetes mellitus, and left ventricular hypertrophy will also be recorded
  - Post-transplant cardiovascular risk factors: body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), systolic and diastolic blood pressure after transplantation, new appearance of diabetes mellitus after transplantation, left ventricular hypertrophy after transplant
  - Routine biochemistry on follow-up: creatinine (mg/dl), proteinuria (g/day), leukocyte count (number/l), hematocrit (%), hemoglobin (g/dl), serum albumen (g/dl), triglycerides (mg/dl), total cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dL), and LDL cholesterol (mg/dl)
  - Transplantation outcomes in the follow-up: post-transplant cardiovascular events, acute rejection episodes, graft failure, and infections
3. Evaluation of use of, and exposure, to tobacco:
 

At the time of their incorporation in the study, the following information will be collected from all the patients:

  - Self-reported smoking habit: number of cigarettes smoked per day and number of years of being smoker (the pack-years index will be computed)
  - Number of previous attempts to stop smoking
  - Maximum period of time elapsed without smoking
  - Consumption of tobacco between their family and/or circle of friends

Both at baseline and during follow-up at 3, 6, 9 and 12 months, the following information will be collected from each patient:

  - Self-reported use of tobacco and number of cigarettes smoked per day
  - Urinary cotinine test
  - Stage of change, according to the Prochaska and DiClemente's Stages of Change model (precontemplation, contemplation, preparation, abandonment) [33]
  - Nicotine dependence measured by the Fagerström test [35]. This test is used to evaluate the degree of physical dependence

**Table 1** Baseline and follow-up measurements

	Basal	3 months	6 months	9 months	12 months
Donor variables	x				
Age (years)					
Gender					
Type of donor (deceased versus living)					
Recipient variables	x				
Age (years)					
Gender					
Chronic kidney disease-related risk factors	x				
Primary kidney disease					
Renal replacement therapy before transplantation					
Duration of renal replacement therapy before transplantation					
Cold ischemia time					
Pre-transplant cardiovascular risk factors	x				
Weight (kg), height (m) and body mass index (kg/m <sup>2</sup> )					
Pre-transplant systolic and diastolic blood pressure (BP)					
Pre-transplant cholesterol (mg/dl), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dl), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (mg/dl), and triglycerides (mg/dl)					
Cardiovascular events before transplantation					
Previous malignancies					
Left ventricular hypertrophy					
Post-transplant cardiovascular risk factors		x	x	x	x
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )					
Post-transplant systolic and diastolic blood pressure (BP)					
New-onset diabetes mellitus after transplantation					
Post-transplant left ventricular hypertrophy					
Routine biochemistry at follow-up	x	x	x	x	x
Creatinine (mg/dl), proteinuria (g/day), leukocyte count (number/l), hematocrit (%), hemoglobin (g/dl), serum albumin (g/dl), total cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dl), LDL cholesterol (mg/dl), and triglycerides (mg/dl)					
Follow-up of kidney transplantation		x	x	x	x
Post-transplant cardiovascular events					
Acute rejection episodes					
Graft failure					
Infections					

on nicotine. It consists of six items with two or four possible answers. The score ranges from 0 to 10. The cutoff points are 4 and 7, where less than 4 means a low dependence, between 4 and 7 means a moderate dependence, and over 7 means high dependence

- Motivation for giving up smoking, measured by the Richmond test [34]. This is a test that has four items with two or four possible answers. The score range is between 0 and 10, where item 1 rates

between 0 and 1 and the other items range from 0 to 3.

Based on this score, patients can be classified, according to their motivation for giving up smoking, in four groups: nil or low (0–3 points), doubtful (4–5 points), moderate (6–7 points), or high (8–10 points)

The results of the CO-oximetry in the intervention group will be collected at baseline, at 3 months, 6 months, 9 months and 12 months (visits 1–5). In the

control group, CO-oximetry will only be performed at 12 months (visit 5).

**Outcome assessment**

The effectiveness of both interventions will be evaluated at 3, 6, 9 and 12 months after inclusion in the study. The following outcomes will be investigated (Table 2):

1. Smoking habit cessation, confirmed by a urinary cotinine test. The intervention will be considered effective if the test results are lower than 100 ng/ml
2. Self-declared abandonment of smoking habit
3. Reduction in the number of cigarettes smoked per day self-declared by the patient
4. Variation in the motivational stage of change, according to the Prochaska and DiClemente's Stages of Change model [33]
5. Change in motivation to giving up smoking, according to the Richmond test [34]
6. Change in nicotine dependence, measured according to the Fagerström test [35]

In the intervention group, the variation in CO levels in exhaled air, measured by CO-oximetry, will be registered. Main outcome will be mean urinary cotinine test differences between the two groups at 12 months. Secondary outcomes will include: urinary cotinine test results at 3, 6 and 9 months, CO-level differences at 12 months, as well as differences in self-reported tobacco use, nicotine dependence, Prochaska and DiClemente's motivational stages of change and the Richmond test scores at 3, 6, 9 and 12 months of follow-up.

**Statistical analysis**

Comparability of intervention and control groups will be checked in terms of the similarity of the distribution of the variables of interest at baseline. The response that patients rate, at different time points in the follow-up, will be compared in both arms of the study according to the outcomes studied.

The chi-square test or Fisher's exact test will be used to compare proportions. Student's *t* test will be used to compare means between groups with a normal distribution data. The Mann-Whitney test will be used to compare quantitative variables between groups in case of a non-normal distribution, determined by the Kolmogorov-Smirnov test.

Correlations between quantitative measurements will be determined by the Spearman's rho correlation coefficient. Matched-pair data analysis will be also computed. Therefore, to evaluate the differences within each group at different time points, McNemar's test and Wilcoxon's signed ranks test will be calculated.

Additionally, clinical relevance from intervention will be studied by calculating the relative risk (RR), relative risk reduction (RRR), absolute risk reduction (ARR) and patient number needed to treat (NNT) at different times during the follow-up. All these measures will be presented with their confidence interval at 95 %.

A multivariate analysis using multiple linear regression and logistic regression will be performed, according to the considered response, to adjust the effectiveness of the intervention as potential confounders and to determine which other variables are associated with each of the results. Variables with statistical significance  $p < 0.10$  in the bivariate analysis will be selected to be included in

**Table 2** Interventions and measurements in the follow-up after randomization

	Basal	3 months	6 months	9 months	12 months
Group allocation and intervention					
, Control group:					
Brief advice on smoking cessation	x	x	x	x	x
, Intervention group:					
Brief advice on smoking cessation + CO-oximetry	x	x	x	x	x
Outcome assessment					
Pattern of tobacco use (self-reported tobacco use)	x	x	x	x	x
Smoking cessation rates		x	x	x	x
Carbon monoxide (CO) levels in exhaled air by CO-oximetry in the intervention group	x	x	x	x	x
Carbon monoxide (CO) levels in exhaled air by CO-oximetry in the control group					x
Urinary cotinine tests	x	x	x	x	x
Nicotine dependence (Fagerström test scores)	x	x	x	x	x
Motivational stages of change (Prochaska and DiClemente's stages)	x	x	x	x	x
Motivation for giving up smoking (Richmond test scores)	x	x	x	x	x

the multivariate regression analysis. A modeling strategy of successive steps back will be used.

The degree of agreement between the self-declared smoking consumption, CO-oximetry results and the test results of urinary cotinine levels at 3, 6, 9 and 12 months after surgery will be evaluated. The agreement will be evaluated by the kappa index.

The validity of self-declared smoking consumption by patients regarding the results of the CO-oximetry and urinary cotinine test will be studied. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values will be determined, together with their 95 % confidence interval.

All analyses will be performed by intention-to-treat, in which the total value of randomization will be preserved and control over confounding reference will be also ensured. Analyses will be performed using the statistical package Statistical Package for the Social Sciences software, version 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

#### Ethics

Investigators will ensure that this study is conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and ICH Guidelines for Good Clinical Practice.

All participants will be informed of the study and informed consent will be obtained from all participants.

Participant confidentiality will be ensured. The study will comply with the Data Protection Legislation requirements for anonymization of data.

The study has received written approval from the regional Ethics Committee for Clinical Research (Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia, EC registry code 2011/061).

All patients were required to give informed consent to participate in the clinical trial.

#### Discussion

According to data published by OBLIKUE the total cost of a transplant in the first year is €47,136.33. This surgery is cheaper than dialysis and also gives the patient a higher likelihood of survival and better quality of life [37].

However, the transplanted kidney has to be cared for. Knowledge about risk factors for renal graft loss and its implications on morbidity and mortality are essential in trying to prevent this situation which can significantly harm the results that can be achieved with a kidney transplant.

In addition to the non-modifiable risk factors that have an influence on morbidity and mortality, there are others modifiables, such as tobacco smoking, whose identification and control is essential to help improve graft survival as tobacco smoking is a risk factor that causes cardiovascular disease and cancer [1] in renal transplant

patients and tobacco consumption also negatively affects renal function [9, 10].

According to a previous study by our group, patients who continue smoking after kidney transplantation increase their risk of cardiovascular events compared to non-smokers and the incidence of such events also increases with time of exposure [12].

Of all the interventions that can be carried out, encouragement to create a habit of healthy living and the abandonment of smoking is the simplest and least expensive option and can be achieved by using a brief advisory session and conducting CO-oximetry.

Our intervention is aimed at kidney transplant patients for whom smoking is an added risk factor for impaired renal function.

Providing direct information related to health effects, adapted to each individual, and taking into account the stage of moving towards smoking abandonment that they are at helps make reduction of tobacco consumption possible. But performing CO-oximetry, a test in which the patient can actually see a number and a color that tells them whether they have improved compared to previous visits, has proved to be more effective in helping successful smoking cessation [38, 39].

In relation to self-reported consumption of tobacco the validity is questioned because of the belief that smokers tend to underestimate the amount they smoke [40–43].

As a result of misclassification or deception regarding self-reports of smoking status, due to information bias, biochemical measures are recommended to validate self-reports of smoking behavior among patients who are participants in evaluation studies [44–46].

Moreover, on the other hand this study will determine the correlation between self-reported exposure and cotinine findings using a urine test strip as well as those from CO-oximetry. Although CO measurement is not the best indicator of smoking cessation, at least for occasional smokers, due to its short half-life, the use of different outcome measures at different moments of time will allow us to see the consistency of the results among them.

Finally, if effectiveness of CO-oximetry is confirmed to reduce tobacco exposure in this subset of patients, we would have an intervention that is easy to use, economic and with considerable implications for cardiovascular risk prevention.

#### Trial status

At the time of submission, this trial is in the process of participant recruitment.

#### Abbreviations

CO: carbon monoxide; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; NHS: National Health Survey; NNT: number needed to treat.



ppm: particles per million; ARR: absolute risk reduction; RR: relative risk; RRR: relative risk reduction; WHO: World Health Organization.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Authors' contributions

SPF, RSB, TSP and FVC participated in the design and coordination of the study. SPD, TSP and BLC are the biostatisticians of the study. SPF, RSB, SPD, AAH, CFR, MCL, TSP, BLC, CGM and FVC reviewed the study protocol and made suggestions that improved the design. All of these individuals are involved in the management of the study. RSB and CGM will participate in the acquisition of data. SPF, RSB and SPD drafted the manuscript. All of the authors read, revised and approved the final manuscript.

#### Acknowledgements

This research has received a grant from the Spanish Ministry of Science and Innovation (Carlos III Institute), Health Research Fund, number P11/01356, with participation of funds from FEDER (European Community). We also thank Morgan Rae Shano for her help in translating the final manuscript.

#### Author details

<sup>1</sup>Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, Hotel de Pacientes, 7a, Es Xubias, 84, 15006 A Coruña, Spain. <sup>2</sup>Nephrology Department, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), SERGAS, Universidade da Coruña, A Coruña, Spain. <sup>3</sup>Clinical Epidemiology Research Group, Health Sciences Department, Escuela Universitaria de Enfermería y Podología, Universidade da Coruña (UDC), Campus de Ferrol, 15471 Ferrol, Spain.

Received: 3 December 2015 Accepted: 23 March 2016

Published online: 01 April 2016

#### References

- Batecchi CE, Mackenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). *N Engl J Med*. 1994;330(13):907-12.
- Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. *J Nephrol*. 2001;14(1):3-6.
- Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(5):483-8.
- Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1663-72.
- Kasike BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905-13.
- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296(23):2823-31.
- Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011;378(9800):1419-27.
- Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. Available from: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>. Cited March 30th, 2016.
- Bañegas JR, Díez-Gañán I, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Alvarez F, Martín-Moreno JM, et al. Smoking-attributable deaths in Spain, 2006. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(3):197-102.
- Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, Einollahi B. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(3):141-8.
- Pita-Fernández S, Pérez-Díaz S, Valdés-Cañedo F, Seijo-Bestilleiro R, Seoane-Pillado T, Fernández-Rivera C, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:2.
- Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pérez-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Riego S, et al. Incidence of cardiovascular events in renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc*. 2007;39(7):2239-41.
- Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years' follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(8):1672-9.
- Banas MC, Banas B, Wolf J, Hoffmann U, Krüger B, Böger CA, et al. Smoking behaviour of patients before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1442-6.
- Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: I. The impact of smoking. *Clin Transplant*. 1999;13(4):336-41.
- Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Atiken S, Miller GJ, et al. The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol*. 2002;15(4):380-6.
- Yavuz A, Tuncer M, Gürkan A, Demirbaş A, Süleymanlar G, Ersoy F, et al. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36(1):108-10.
- Kasike BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):753-9.
- Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation*. 2001; 71(12):1752-7.
- Kheradmand A, Shahbazian H. The role of pretransplant smoking on allograft survival in kidney recipients. *Urol J*. 2005;2(1):36-9.
- Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, et al. 2500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg*. 2001;234(2):149-64.
- Mohamed AI, AA, Abraham G, Mathew M, Fatima N, Sundararaj S, Sundaram V, et al. Can serial eGFR, body mass index and smoking predict renal allograft survival in south Asian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(6):984-90.
- Zitt N, Kollerts B, Neyer U, Mark W, Heininger D, Mayer G, et al. Cigarette smoking and chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):3034-9.
- Suneja M, Khan A, Katz DA, Kall R, Nair R. Nodular glomerulosclerosis in a kidney transplant recipient who smokes. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):830-3.
- Hurst FP, Altieri M, Patel PP, Jindal TR, Guy SR, Sidawy AN, et al. Effect of smoking on kidney transplant outcomes: analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation*. 2011;92(10):1101-7.
- Agarwal PK, Hellemons ME, Zelle DM, van Ree RM, van den Born J, van der Heide JJ, et al. Smoking is a risk factor for graft failure and mortality after renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2011;34(1):26-31.
- Gombos P, Langer RM, Korbely R, Varga M, Kaposi A, Dinya E, et al. Smoking following renal transplantation in Hungary and its possible deleterious effect on renal graft function. *Transplant Proc*. 2010;42(6):2357-9.
- Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD000165.
- Bize R, Burnand B, Mueller Y, Rège-Walther M, Camain JY, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004705.
- Ripoll J, Grauta H, Ramos M, Medina-Bombardó D, Pastor A, Alvarez-Ossorio C, et al. Clinical trial on the efficacy of exhaled carbon monoxide measurement in smoking cessation in primary health care. *BMC Public Health*. 2012;12:322.
- Martin-Lujan F, Piñol-Moreno JL, Martín-Vergara N, Basora-Gallisa J, Pascual-Palacios I, Sagana-Alamo R, et al. Effectiveness of a structured motivational intervention including smoking cessation advice and spirometry information in the primary care setting: the ESPAT study. *BMC Public Health*. 2011;11:1859.
- Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*. 1992;47(8):1102-14.
- Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction*. 1993;88(8):1127-35.
- Fagerström ND. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*. 1978;3(3-4):235-41.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Brief Interventions for Smoking Cessation in Primary Care and Other Settings, Public Health Intervention Guidance 1. Quick Reference Guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006.

37. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología*. 2010;11 Suppl Ext 1:37–47.
38. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parier G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288(6429):1499–503.
39. Sanders D, Fowler G, Mant D, Fuller A, Jones L, Marzillier J. Randomized controlled trial of anti-smoking advice by nurses in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1989;39(324):273–6.
40. Connor Gorber S, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res*. 2009;11(1):12–24.
41. Christenhusz L, de Jongh F, van der Valk P, Pieterse M, Seydel E, van der Palen J. Comparison of three carbon monoxide monitors for determination of smoking status in smokers and nonsmokers with and without COPD. *J Aerosol Med*. 2007;20(4):475–83.
42. Boyd NR, Windsor RA, Perkins LL, Lowe JB. Quality of measurement of smoking status by self-report and saliva cotinine among pregnant women. *Matern Child Health J*. 1998;2(2):77–83.
43. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health*. 1987;77(11):1435–8.
44. Florescu A, Femenice R, Elinson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit*. 2009;31(1):14–30.
45. Murray RP, Connett JE, Istvan JA, Nides MA, Rempel-Rossom S. Relations of cotinine and carbon monoxide to self-reported smoking in a cohort of smokers and ex-smokers followed over 5 years. *Nicotine Tob Res*. 2002;4(3):287–94.
46. Glasgow RE, Mullooly JP, Vogt TM, Stevens VJ, Lichtenstein E, Hollis JF, et al. Biochemical validation of smoking status: pros, cons, and data from four low-intensity intervention trials. *Addict Behav*. 1993;18(5):511–27.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





---

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (1). *N Engl J Med*. 1994;330(13):907-12.
2. Gutiérrez-Abejón E, Rejas-Gutiérrez J, Criado-Espejel P, Campo-Ortega EP, Breñas-Villalón MT, Martín-Sobrino N. [Smoking impact on mortality in Spain in 2012]. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(12):520-5.
3. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA*. 1999;282(22):2149-55.
4. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:597-613.
5. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*. 1976;295(11):573-7.
6. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998;98(6):528-34.
7. Kannel WB. Hypertension, blood lipids, and cigarette smoking as co-risk factors for coronary heart disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;304:128-39.
8. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J*. 1988;115(1 Pt 2):242-9.
9. McBride PE. The health consequences of smoking. *Cardiovascular diseases*. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):333-53.
10. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
11. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043-7.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
13. Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, Tuomilehto J. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1621-6.

14. Foody JM, Cole CR, Blackstone EH, Lauer MS. A propensity analysis of cigarette smoking and mortality with consideration of the effects of alcohol. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):706-11.

15. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.

16. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3.

17. Pascual J, Alonso A, Burgos D, Cruzado JM, Serón D, pacientes GEdCsdrce. Chronic renal dysfunction in kidney transplant recipients. Consensus Document. Spanish Consensus Group on Renal Dysfunction in Kidney Transplantation Patients. *Nefrologia*. 2012;32 Suppl 2:1-28.

18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35.

19. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK); 2008 Sep. PubMed PMID: 21413194.

20. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32.

21. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.

22. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;346(15):1145-51.

23. Stevens PE, Levin A, Members KDIGO CKD GWG. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.

24. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
25. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
27. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2013;83(3):517-23.
28. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
29. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Bmj*. 1998;317(7160):703-13.
30. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2011;171(21):1920-7.
31. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, Group ES. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
32. Martínez Castela A, Bover Sanjuán J, Górriz Teruel JL, Segura de al Morena J. Coordinadores. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Madrid: Sociedad <http://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/documento-consenso-sobre-enfermedad-renal-cronica.pdf>.
33. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

34. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(3):368-75.
35. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J, Petersen H, Pereira BJ, Steinberg EP. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(8):1713-20.
36. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2414-9.
37. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med.* 1996;334(1):13-8.
38. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):585-91.
39. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Lebranchu Y, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int.* 2000;58(3):1285-92.
40. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab kidney study. *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Am J Kidney Dis.* 2002;40(4):704-12.
41. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE, et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int.* 2005;67(5):1967-73.
42. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, Sampson JN, Young B, Cleary PA, et al. Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):235-43.
43. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004;66(4):1596-605.
44. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major

determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2001;50(12):2842-9.

45. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2178-85.

46. Righetti M, Sessa A. Cigarette smoking and kidney involvement. *J Nephrol*. 2001;14(1):3-6.

47. Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(5):483-8.

48. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1663-72.

49. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905-13.

50. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296(23):2823-31.

51. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet*. 2011;378(9800):1419-27.

52. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010: World Health Organization; 2011.

53. Consumo. INdEMdSy. Encuesta Nacional de Salud de España 2006 Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [cited 2013 January 2013]. Available from: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>.

54. Banegas JR, Díez-Gañán L, Bañuelos-Marco B, González-Enríquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM, et al. [Smoking-attributable deaths in Spain, 2006]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(3):97-102.

55. Nourbala MH, Nemati E, Rostami Z, Einollahi B. Impact of cigarette smoking on kidney transplant recipients: a systematic review. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(3):141-8.

56. Valdés-Cañedo F, Pita-Fernández S, Seijo-Bestilleiro R, Pérttega-Díaz S, Alonso-Hernández A, Cillero-Rego S, et al. Incidence of cardiovascular events in

renal transplant recipients and clinical relevance of modifiable variables. *Transplant Proc.* 2007;39(7):2239-41.

57. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(8):1672-9.

58. Banas MC, Banas B, Wolf J, Hoffmann U, Krüger B, Böger CA, et al. Smoking behaviour of patients before and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1442-6.

59. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, Yim S, Alamir A, Henry ML, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant.* 1999;13(4):336-41.

60. Woo YM, McLean D, Kavanagh D, Ward L, Aitken S, Miller GJ, et al. The influence of pre-operative electrocardiographic abnormalities and cardiovascular risk factors on patient and graft survival following renal transplantation. *J Nephrol.* 2002;15(4):380-6.

61. Yavuz A, Tuncer M, Gürkan A, Demirbaş A, Süleymanlar G, Ersoy F, et al. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004;36(1):108-10.

62. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(4):753-9.

63. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation.* 2001;71(12):1752-7.

64. Kheradmand A, Shahbazian H. The role of pretransplant smoking on allograft survival in kidney recipients. *Urol J.* 2005;2(1):36-9.

65. Matas AJ, Payne WD, Sutherland DE, Humar A, Gruessner RW, Kandaswamy R, et al. 2,500 living donor kidney transplants: a single-center experience. *Ann Surg.* 2001;234(2):149-64.

66. Mohamed Ali AA, Abraham G, Mathew M, Fathima N, Sundararaj S, Sundaram V, et al. Can serial eGFR, body mass index and smoking predict renal allograft survival in south Asian patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(6):984-90.

67. Zitt N, Kollerits B, Neyer U, Mark W, Heininger D, Mayer G, et al. Cigarette smoking and chronic allograft nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):3034-9.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

68. Suneja M, Khan A, Katz DA, Kalil R, Nair R. Nodular glomerulosclerosis in a kidney transplant recipient who smokes. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(5):830-3.
69. Hurst FP, Altieri M, Patel PP, Jindal TR, Guy SR, Sidawy AN, et al. Effect of smoking on kidney transplant outcomes: analysis of the United States Renal Data System. *Transplantation.* 2011;92(10):1101-7.
70. Agarwal PK, Hellemons ME, Zelle DM, van Ree RM, van den Born J, van der Heide JJ, et al. Smoking is a risk factor for graft failure and mortality after renal transplantation. *Am J Nephrol.* 2011;34(1):26-31.
71. Gombos P, Langer RM, Korbely R, Varga M, Kaposi A, Dinya E, et al. Smoking following renal transplantation in Hungary and its possible deleterious effect on renal graft function. *Transplant Proc.* 2010;42(6):2357-9.
72. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1773-80.
73. Jacobs EJ, Thun MJ, Apicella LF. Cigar smoking and death from coronary heart disease in a prospective study of US men. *Arch Intern Med.* 1999;159(20):2413-8.
74. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US);2010. PubMed PMID: 21452462.
75. Rose G, Hamilton PJ, Colwell L, Shipley MJ. A randomised controlled trial of anti-smoking advice: 10-year results. *J Epidemiol Community Health.* 1982;36(2):102-8.
76. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *JAMA.* 1982 Sep 24;248(12):1465-77. PubMed PMID: 7050440.
77. Hjermmann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet.* 1981;2(8259):1303-10.
78. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 1991;265(5):614-7.



79. Jackson E, Rubenfire M. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. In: UpToDate (accesed on June 21, 2016).
80. Peirson L, Ali MU, Kenny M, Raina P, Sherifali D. Interventions for prevention and treatment of tobacco smoking in school-aged children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med.* 2016;85:20-31.
81. Thomas RE, McLellan J, Perera R. Effectiveness of school-based smoking prevention curricula: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5(3):e006976.
82. Carson KV, Brinn MP, Labiszewski NA, Esterman AJ, Chang AB, Smith BJ. Community interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):CD001291.
83. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD007253.
84. Marqueta A, Nerín I, Jiménez-Muro A, Gargallo P, Beamonte A. [Predictors of outcome of a smoking cessation treatment by gender]. *Gac Sanit.* 2013;27(1):26-31.
85. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):CD001837.
86. Thurgood SL, McNeill A, Clark-Carter D, Brose LS. A Systematic Review of Smoking Cessation Interventions for Adults in Substance Abuse Treatment or Recovery. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(5):993-1001.
87. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, Caird JR, Perlen SM, Eades SJ, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(10):CD001055.
88. Dehghani A, Kumar Bhasin S, Dwivedi S, Kumar Malhotra R. Influence of Comprehensive Life Style Intervention in Patients of CHD. *Glob J Health Sci.* 2015;7(7 Spec No):6-16.
89. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):CD006886.
90. Civiljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(7):CD007078.

Eficacia de la cooximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales

91. Free C, Phillips G, Galli L, Watson L, Felix L, Edwards P, et al. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease management interventions for health care consumers: a systematic review. *PLoS Med.* 2013;10(1):e1001362.
92. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD006611.
93. Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. The effectiveness of mobile-health behaviour change interventions for cardiovascular disease self-management: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(8):801-17.
94. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD002850.
95. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD000009.
96. Carson KV, Verbiest ME, Crone MR, Brinn MP, Esterman AJ, Assendelft WJ, et al. Training health professionals in smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):CD000214.
97. Brown TJ, Todd A, O'Malley CL, Moore HJ, Husband AK, Bambra C, Kasim A, Sniehotta FF, Steed L, Summerbell CD. Community pharmacy interventions for public health priorities: a systematic review of community pharmacy-livered smoking, alcohol and weight management interventions. Southampton (UK): NIHR JournalsLibrary; 2016 Mar. PubMed PMID: 26962603.
98. Omaña-Cepeda C, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Chimenos-Küstner E, López-López J. Effectiveness of dentist's intervention in smoking cessation: A review. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(1):e78-83.
99. Rice VH, Hartmann-Boyce J, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(8):CD001188.
100. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD000031.
101. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008286.

102. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163(8):608-21.
103. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009329.
104. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(12):CD010216.
105. Cahill K, Lancaster T, Green N. Stage-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):CD004492.
106. Lovato C, Linn G, Stead LF, Best A. Impact of tobacco advertising and promotion on increasing adolescent smoking behaviours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD003439.
107. Cahill K, Hartmann-Boyce J, Perera R. Incentives for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(5):CD004307.
108. Cahill K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD003440.
109. Johnston V, Liberato S, Thomas D. Incentives for preventing smoking in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008645.
110. Bala MM, Strzeszynski L, Topor-Madry R, Cahill K. Mass media interventions for smoking cessation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD004704.
111. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, van Baarsel S, Clarke A, Doherty K, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD005992.
112. Jiménez-Ruiz CA, Dale LC, Astray Mochales J, Velázquez Buendía L, de Granda Orive I, Guirao García A. Smoking characteristics and cessation in patients with thromboangiitis obliterans. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;65(4):217-21.
113. Manley HJ, Stack NM. Smoking cessation therapy considerations for patients with chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J.* 2008;35(4):357-63, 94; quiz 64.

114. Smoking cessation: information for specialists. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin. 1996(18B):1-10.
115. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2013(5):CD000165.
116. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2):CD000165.
117. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Rège-Walther M, Camain JY, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD004705.
118. Ripoll J, Girauta H, Ramos M, Medina-Bombardó D, Pastor A, Alvarez-Ossorio C, et al. Clinical trial on the efficacy of exhaled carbon monoxide measurement in smoking cessation in primary health care. BMC Public Health. 2012;12:322.
119. Martin-Lujan F, Piñol-Moreso JL, Martin-Vergara N, Basora-Gallisa J, Pascual-Palacios I, Sagarra-Alamo R, et al. Effectiveness of a structured motivational intervention including smoking cessation advice and spirometry information in the primary care setting: the ESPITAP study. BMC Public Health. 2011;11:859.
120. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. Nefrología 2010;1(Supl Ext 1):37-47.
121. Jamrozik K, Vessey M, Fowler G, Wald N, Parker G, Van Vunakis H. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288(6429):1499-503.
122. Sanders D, Fowler G, Mant D, Fuller A, Jones L, Marzillier J. Randomized controlled trial of anti-smoking advice by nurses in general practice. J R Coll Gen Pract. 1989;39(324):273-6.
123. Connor Gorber S, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: a systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. Nicotine Tob Res. 2009;11(1):12-24.
124. Christenhusz L, de Jongh F, van der Valk P, Pieterse M, Seydel E, van der Palen J. Comparison of three carbon monoxide monitors for determination of

smoking status in smokers and nonsmokers with and without COPD. *J Aerosol Med.* 2007;20(4):475-83.

125. Boyd NR, Windsor RA, Perkins LL, Lowe JB. Quality of measurement of smoking status by self-report and saliva cotinine among pregnant women. *Matern Child Health J.* 1998;2(2):77-83.

126. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *Am J Public Health.* 1987;77(11):1435-8.

127. Florescu A, Ferrence R, Einarson T, Selby P, Soldin O, Koren G. Methods for quantification of exposure to cigarette smoking and environmental tobacco smoke: focus on developmental toxicology. *Ther Drug Monit.* 2009;31(1):14-30.

128. Murray RP, Connett JE, Istvan JA, Nides MA, Rempel-Rossum S. Relations of cotinine and carbon monoxide to self-reported smoking in a cohort of smokers and ex-smokers followed over 5 years. *Nicotine Tob Res.* 2002;4(3):287-94.

129. Glasgow RE, Mullooly JP, Vogt TM, Stevens VJ, Lichtenstein E, Hollis JF, et al. Biochemical validation of smoking status: pros, cons, and data from four low-intensity intervention trials. *Addict Behav.* 1993;18(5):511-27.

130. Clase C. Renal failure (chronic). *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.

131. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992;47(9):1102-14.

132. National Institute for Health and Clinical Excellence. Brief Interventions for Smoking Cessation in Primary Care and Other Settings, Public Health Intervention Guidance 1: Quick Reference Guide. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.

133. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.

134. Richmond RL, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction.* 1993;88(8):1127-35.

135. Gutiérrez Bardeci L, Otero L, del Amo M, Ayesta FJ. [Evaluation of the intervention to quit smoking in people with mental illness]. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87(6):629-38.

136. Peckham E, Man MS, Mitchell N, Li J, Becque T, Knowles S, et al. Smoking Cessation Intervention for severe Mental Ill Health Trial (SCIMITAR): a pilot randomised control trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of a bespoke smoking cessation service. *Health Technol Assess.* 2015;19(25):1-148, v-vi.
137. Rigotti NA. II. Smoking cessation in the hospital setting-a new opportunity for managed care. Introduction. *Tob Control.* 2000;9 Suppl 1:154-5.
138. Wagijo MA, Sheikh A, Duijts L, Been JV. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications. *Paediatr Respir Rev.* 2015.
139. Carr AB, Ebbert J. Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(6):CD005084.



---

## **ANEXOS**

**ANEXO A:**            **Hoja de información al paciente**

---

**ANEXO B:**            **Consentimiento informado**

---

**ANEXO C:**            **Test de Fagerström**

---

**ANEXO D:**            **Test de Richmond**

---

**ANEXO E:**            **Autorización del CEIC de Galicia**

---



## **ANEXO A**

---

### **Hoja de información al paciente**

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### **EFICACIA DE LA COXIMETRÍA Y CONSEJO MÍNIMO ANTITABACO EN PACIENTES FUMADORES TRASPLANTADOS RENALES**

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Vd. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin estar obligado a dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

#### **¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?**

Se pretende estudiar en los pacientes trasplantados renales la eficacia (comprobar si es mayor la tasa de abandono del tabaco en el grupo en el que se realiza la intervención que en el grupo donde no se realiza) de una intervención anti-tabaco.

Dicha intervención se basa en la utilización de un cooxímetro, es decir, un aparato para medir el monóxido de carbono exhalado (CO) que permite conocer su exposición previa al tabaco, más un consejo mínimo para dejar de fumar a los 12 meses en los fumadores en etapa de contemplación o precontemplación frente a un consejo breve aislado.

Los pacientes serán aleatorizados (como tirar una moneda al aire) para participar en uno u otro grupo, es decir, serán enviados al azar a un grupo u a otro.

En el grupo control, la intervención que se llevará a cabo será de dar un consejo breve para dejar de fumar.

En el grupo de intervención, se darán consejos para dejar de fumar como en el grupo anterior y se realizarán a mayores una exhalación por monóxido de carbono (CO)

La medición del nivel de CO en aire espirado por la CO-oximetría es de bajo coste, no invasiva y en que la única molestia es soplar en el aparato con la fuerza que pueda. Dicha medición pensamos que puede ser eficaz en las actividades de intervención tabáquica.

### **¿POR QUÉ ME OFRECEN PARTICIPAR A MÍ?**

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Vd. es invitado a participar porque cumple esos criterios (ser fumador y trasplantado renal).

Se espera que participen 350 personas en este estudio. Las cuales se dividirán en 2 grupos, grupo control e intervención, en una proporción 1:1, es decir, habrá 175 pacientes en cada grupo lo que permitirá comprobar si es mayor la tasa de abandono del tabaco en el grupo de intervención.

### **¿EN QUÉ CONSISTE MI PARTICIPACIÓN?**

Tras su consulta con el especialista del servicio de nefrología, se les dará un consejo mínimo anti-tabaco.

Le harán un test de cotinina, es decir, un test de orina para saber el nivel de nicotina que tiene, así como dos tests, el test de Fagerström (test sobre el número de cigarrillos que fuma) y el test de Richmond (test de motivación para dejar de fumar).

Si usted formara parte del grupo de intervención, además le realizarán una medición del monóxido de carbono exhalado con un cooxímetro, en esa consulta (en el momento de la inclusión en el estudio), a los 6 y a los 12 meses.

Su participación tendrá una duración total estimada de 12 meses.

En este estudio no se realizarán pruebas ni análisis de sangre fuera de lo habitual, es decir, fuera de lo que requiera su trasplante renal.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

#### **¿QUÉ RIESGOS O INCONVENIENTES TIENE?**

Es una intervención de la práctica habitual que no tendrá riesgos para usted, ya que lo único que tendrá que hacer es soplar en el aparato con la fuerza que pueda.

#### **¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO POR PARTICIPAR?**

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre este tipo de intervención tabáquica en pacientes trasplantados renales. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para hacer intervención anti-tabaco de este tipo.

#### **¿RECIBIRÉ LA INFORMACIÓN QUE SE OBTENGA DEL ESTUDIO?**

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita.

#### **¿SE PUBLICARÁN LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO?**

Los resultados de este estudio serán enviados a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

#### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS?**

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador, los representantes del promotor y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a

todos los datos recogidos por el estudio. Se podrán transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

**¿EXISTEN INTERESES ECONÓMICOS EN ESTE ESTUDIO?**

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Vd. no será retribuido por participar. Ya que no requerirá desplazamientos adicionales por practicarle las mediciones en sus consultas habituales.

**¿QUIÉN ME PUEDE DAR MÁS INFORMACIÓN?**

Puede contactar con Rocío Seijo Bestilleiro en el teléfono 981178217 para más información.

**Muchas gracias por su colaboración.**



## **ANEXO B**

---

### **Consentimiento informado**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO  
DE INVESTIGACIÓN**

**EFICACIA DE LA COXIMETRÍA Y CONSEJO MÍNIMO ANTITABACO EN PACIENTES  
FUMADORES TRASPLANTADOS RENALES**

Yo, ..... (nombre y apellidos del paciente)

- Leí la hoja de información al participante del estudio que se me entregó, pude conversar con Rocío Seijo Bestilleiro y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias para comprender sus condiciones y considero que recibí suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Respecto a la conservación y utilización futura de los datos detallados en la hoja de información al participante,

- NO accedo a que mis datos sean conservados una vez terminado el presente estudio
- Accedo a que mis datos se conserven una vez terminado el estudio, siempre y cuando sea imposible, mismo para los investigadores, identificarlos por ningún medio
- Sí accedo a que los datos se conserven para usos posteriores en líneas de investigación relacionadas con la presente, y en las condiciones mencionadas.

En cuanto a los resultados de las pruebas realizadas,

- DESEO conocer los resultados de mis pruebas
- NO DESEO conocer los resultados de mis pruebas

El/la participante,

El/la investigador/a,

Asdo.:

Asdo.: Rocío Seijo Bestilleiro

Fecha:

Fecha:

Eficacia de la coximetría y del consejo mínimo antitabaco en pacientes fumadores trasplantados renales



## ANEXO C

---

### Test de Fagerström

**TEST DE FAGERSTRÖM**

1. ¿Cuántos minutos pasan entre el momento de levantarse y fumar el primer cigarrillo?

- 3 Menos de 5 minutos
- 2 De 6 a 30 minutos
- 1 De 31 a 60 minutos
- 0 Más de 60 minutos

2. ¿Encuentra dificultad para abstenerse de fumar en lugares donde está prohibido? (cines, hospitales, metro...)

- 1 Sí
- 0 No

3. ¿Cuál es el cigarrillo que más necesita?

- 1 El primero de la mañana
- 0 Otro

4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

- 3 31 o más
- 2 Entre 21 y 30
- 1 Entre 11 y 20
- 0 10 o menos

5. ¿Fuma más durante las primeras horas de la mañana que el resto del día?

- 1 Sí
- 0 No

6. ¿Fuma usted aunque esté tan enfermo como para estar en la cama?

- 1 Sí
- 0 No

**PUNTUACIÓN TOTAL**

De 0 a 3 puntos: dependencia baja

De 4 a 6 puntos: dependencia moderada

De 7 a 10 puntos: dependencia alta

## **ANEXO D**

---

### **Test de Richmond**

**TEST DE RICHMOND**

1. ¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?

- 0 No
- 1 Sí

2. ¿Cuánto interés tiene en dejarlo?

- 0 Nada
- 1 Algo
- 2 Bastante
- 3 Mucho

3. ¿Intentará dejar de fumar en las próximas dos semanas?

- 0 Definitivamente no
- 1 Quizás
- 2 Si
- 3 Definitivamente sí

4. ¿Cabe la posibilidad de que sea un "no fumador" en los próximos seis meses?

- 0 Definitivamente no
- 1 Quizás
- 2 Si
- 3 Definitivamente sí

**PUNTUACIÓN TOTAL**

Motivación baja ( $\leq 4$ )

Motivación media (5-6)

Motivación alta ( $\geq 7$ )

## **ANEXO E**

---

### **Autorización del CEIC de Galicia**



Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia  
 Edificio Administrativo de San Lázaro  
 15700 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
 TEL: 881 566415 Fax: 881 541804  
 cec@imcpa.es

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 24/02/2011 el estudio:

Título: Eficacia de la coximetría y consejo mínimo antitabaco en pacientes transplantados renales  
 Promotor: Salvador Pita Fernández  
 Versión: versión 3 de febrero de 2011 y HIP/CI de la misma fecha  
 Código do Promotor:  
 Código de Registro CEIC de Galicia: 2011/061

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un DICTAMEN FAVORABLE al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de A Coruña	Salvador Pita Fernández

En Santiago de Compostela a 03 de marzo de 2011

Paula M. López Vázquez



