

# EFECTOS DEL HÁBITO DE FUMAR SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE NOREPINEFRINA, LA PRESIÓN ARTERIAL Y EL PULSO EN HOMBRES JÓVENES.

*Vanessa Villarroel\**, *Carmen Zoraida Molina V\**, *Diego Dávila Spinetti\*\** y *Gabriela Arata-Bellabarba\**

\*Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

\*\*Instituto de Investigaciones Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Dado que en nuestro medio el hábito de fumar cigarrillo es muy frecuente entre los jóvenes, se determinó el efecto que tiene el mismo sobre la concentración plasmática de norepinefrina (NE), la frecuencia cardiaca y la presión arterial en hombres jóvenes, no obesos.

**Métodos:** Se estudiaron: 40 hombres, entre 20 y 30 años, no obesos (IMC menor de 30Kg/m<sup>2</sup>), con ausencia de endocrinopatías y de patologías cardiovasculares y/o renales. Se catalogó como fumador a la persona que para el momento del estudio estaba fumando más de diez cigarrillos al día.

**Resultados:** El consumo promedio de cigarrillos fue de 33,3 ± 3,1 día; la duración promedio fue de 10,6±0,9 años. En condiciones de reposo, en el 35% de los hombres fumadores la frecuencia cardiaca fue igual o mayor de 85 (latidos/min) a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales solo el 5% presentó esta cifra. En el 45% de los hombres fumadores la presión arterial sistólica (PAS) fue igual o mayor de 135 mmHg a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales ninguno presentó estas cifras. En los hombres no fumadores, la concentración promedio de NE plasmática fue de 265±23pg/mL, cifra significativamente menor (p<0,001) que la obtenida en los fumadores (381±24pg/mL). En los hombres fumadores la NE se correlacionó positivamente con la PAS (r=0,529;p<0,05) y con la frecuencia cardiaca (r=0,55;p<0,05), mientras que en los no fumadores la NE se correlacionó solo con la frecuencia cardiaca (r=0,54;p<0,05).

**Conclusiones:** Nuestros resultados indican que en hombres jóvenes sanos, no obesos, el hábito de fumar cigarrillos ejerce una fuerte influencia excitatoria sobre la actividad simpática, la cual se acompaña de un aumento en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial sistólica.

**Palabras clave:** hombres, hábito de fumar, norepinefrina, pulso, presión arterial.

## ABSTRACT

**Objective:** Smoking is a risk factor for coronary artery disease and frequent habit of middle-age Venezuelans. Therefore, we have studied the effects of smoking on plasma norepinephrine levels, heart rate and arterial pressure in non-obese young individuals.

**Methods:** Forty non-obese (body mass index  $\leq 30$  Kg/m<sup>2</sup>), age range 20 –30 years, current smokers men, with no clinical evidences of cardiovascular or endocrine diseases, were included in the study. Ten or more cigarettes per day were established criteria.

**Results:** Smoking habit was 33.3±3.1 cigarettes per day, for more than 10.6± 0.9 years (means±ES). Resting heart rate was >85 beats/min in 35% of the studied individuals. Only 5% of nonsmokers individuals had a resting heart above 85% beats/min. Systolic arterial pressure was >135 mmHG in 45% of smokers. All nonsmokers had values below this limit. Norepinephrine serum levels were significantly higher in smokers (381±24 pg/mL) vs nonsmokers (265±23 pg/mL; p<0,001). Plasma norepinephrine correlated directly with systolic arterial pressure (r=0.529; p<0.05) and with resting hearth rate (r=0.55;p<0.05), in smokers subjects. In non-smoking individuals, plasma norepinephrine correlated only with resting hearth (r=0.54;p<0.05).

**Conclusions:** Our results indicate that, in non-obese, healthy individuals, smoking has an excitatory influence on the sympathetic nervous system activity. This adverse influence is clinically expressed by an increase in resting hearth rate and higher values of systolic arterial pressure.

**Key words:** men, smoking habit, norepinephrine, heart rate, arterial pressure.

## INTRODUCCIÓN

El hábito de fumar cigarrillos es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares<sup>1</sup>. Sus efectos incluyen la disminución del colesterol de la lipoproteína de alta densidad

Recibido: Agosto 2003; Aceptado: Octubre 2003

**Dirigir correspondencia a:** Gabriela Arata-Bellabarba. Profesor Titular-ULA. Apartado 42-Mérida-Venezuela. e-mail: arabella@icnet.com.ve

(C-HDL), aumento del colesterol, de los triglicéridos<sup>6,7</sup>, del fibrinógeno plasmático, de la agregación plaquetaria y de los tromboxanos<sup>8,9</sup>. Aunque la disminución del C-HDL y el aumento de los triglicéridos están relacionados con la resistencia a la insulina, el cigarrillo pudiera alterar el mecanismo de acción de la insulina contribuyendo también a la enfermedad cardiovascular<sup>10,11</sup>.

El mecanismo a través del cual el cigarrillo afecta el sistema cardiovascular no puede ser atribuido solamente a sus efectos sobre los lípidos y la coagulación<sup>12</sup>. El endotelio, desempeña un papel fundamental en la producción de radicales libres generando estrés oxidativo al producir un desbalance entre oxidantes y antioxidantes. La disfunción endotelial de las arterias coronarias ha sido demostrada en presencia de los más importantes factores de riesgo tales como dislipidemias, hipertensión, hábito de fumar y diabetes mellitus. Recientemente, Winkelmann y cols<sup>13</sup> demostraron que en fumadores, la hiperinsulinemia va asociada con marcadores de disfunción endotelial y sugieren que una reactividad vascular alterada podría ser el posible mecanismo de asociación entre hábito de fumar y resistencia insulínica. El consumo de tabaco va asociado con una disminución del calibre de los vasos sanguíneos y con un aumento en la presión arterial<sup>14-21</sup>. La mayoría de los efectos farmacológicos que ejerce la nicotina sobre la presión arterial están relacionados con la activación del sistema nervioso simpático<sup>22-27</sup>, sin embargo, Jensen y cols<sup>28</sup> observaron que en jóvenes fumadores los niveles de norepinefrina (NE) plasmática no fueron diferentes de los no fumadores de la misma edad mientras que en los hombres mayores, fumadores, la concentración de NE fue mas elevada. Otros autores<sup>23</sup> en cambio, han reportado que aún en jóvenes el cigarrillo estimula la actividad simpática. También se ha observado que la cesación del hábito de fumar va asociado con un beneficio inmediato sobre los índices cardiovasculares<sup>29</sup>. Dado que en nuestro medio el hábito de fumar es muy frecuente entre los jóvenes, se planteó el siguiente trabajo cuyo objetivo fue determinar el efecto que tiene el hábito de fumar cigarrillo sobre la concentración plasmática de NE, la frecuencia cardiaca y la presión arterial en hombres jóvenes, no obesos.

## MÉTODOS

**Sujetos:** Se estudiaron: 40 hombres en edades comprendidas entre 20 y 30 años, no obesos, con ausencia de endocrinopatías y de patologías cardiovasculares y/o renales. Se investigó el consumo de alcohol ó café y se seleccionaron aquellos que manifestaron tener una ingesta moderada de los

misimos. Se catalogó como no fumador al individuo que nunca fumó cigarrillos y como fumador a la persona que para el momento del estudio estaba fumando más de diez cigarrillos al día. También se investigó la duración del habito de fumar. Utilizando como referencia el índice de masa corporal (IMC), se seleccionaron para el estudio solo aquellos individuos con un IMC menor de 30 (Kg/m<sup>2</sup>).

**Protocolo:** en una habitación debidamente acondicionada, los sujetos se colocaron en posición de decúbito dorsal y en la vena del ante cubito del brazo se les colocó un catéter con solución salina y heparina. Después de permanecer 20 min. en reposo, se registró la presión arterial, la frecuencia cardiaca y se extrajo una muestra de sangre para la cuantificación de la NE plasmática. El registro de la presión arterial y el pulso se realizó con un esfigmomanómetro de registro automático (DINAMAP). Las muestras de sangre se colocaron en tubos fríos, con EDTA al 8 % y glutation al 1%; se centrifugaron a 4° C., 2000 r.p.m. por 10 min. y luego el plasma se transfirió en viales de 1,5 ml y se congelaron a -70°C.

**Cuantificación de la NE en plasma:** Las catecolaminas presentes en la muestra de plasma fueron extraídas sobre alúmina ácida para ser cuantificadas por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) con detección electroquímica. La concentración de NE en la muestra problema se calculó comparando la altura del pico obtenido en la muestra con la altura del pico obtenido en los patrones de concentración conocida.

**Análisis estadístico:** Los valores se presentan en promedio  $\pm$  error estándar. Para determinar si la diferencia entre promedios fue estadísticamente significativa se aplicó la prueba *t*-Student no pareada. Para obtener la correlación entre variables se utilizó el análisis de regresión lineal.

## RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla I, la edad promedio de los hombres no fumadores fue similar a la de los fumadores. De igual forma, el índice de masa corporal no fue significativamente diferente entre ambos grupos. En los fumadores el consumo promedio de cigarrillos fue de  $33,3 \pm 3,1$  con un mínimo de 10 y un máximo de 68 cigarrillos por día; la duración promedio fue de  $10,6 \pm 0,9$  años con un mínimo de 4 y un máximo de 15 años.

En condiciones de reposo el valor promedio de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistólica (PAS) fueron significativamente mas altos ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$  respectivamente) en los hombres fumadores que en los no fumadores. No se observaron cambios

**TABLA I. Características de los sujetos estudiados**

|               | Edad (años) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------|-------------|--------------------------|
| No Fumadores  | 25,5±1,5    | 24,6±0,5                 |
| Fumadores     | 26,2±1,9    | 23,3±0,7                 |
| Significancia | ns          | ns                       |

significativos en el valor promedio de la presión arterial diastólica (Tabla II).

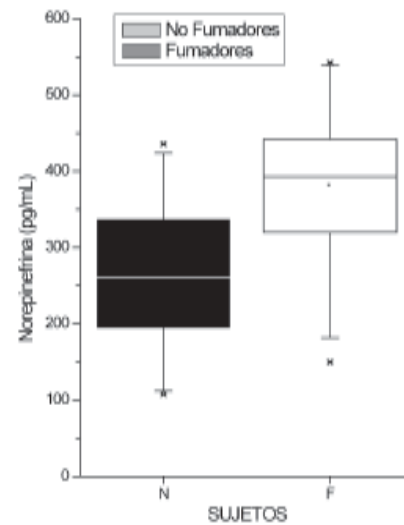
Como se puede observar en la Figura 1A, en el 35% de los hombres fumadores la frecuencia cardiaca fue igual o mayor de 85 latidos/min a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales solo el 5% presentó esta cifra. En el 45% de los hombres

**TABLA II. Registro de presión arterial y frecuencia cardiaca en hombres no fumadores y fumadores.**

|               | Pulso (lat/min) | PAS (mmHg)  | PAD (mmHg)  |
|---------------|-----------------|-------------|-------------|
| No fumadores  | 70,45± 1,37     | 118,20±1,98 | 70,45± 1,25 |
| Fumadores     | 79,10± 2,11     | 129,60±3,27 | 72,95± 2,15 |
| Significancia | p<0,001         | p<0,005     | ns          |

fumadores la PAS fue igual o mayor de 135 mmHg a diferencia de los hombres no fumadores en los cuales ninguno presentó estas cifras (Fig. 1B).

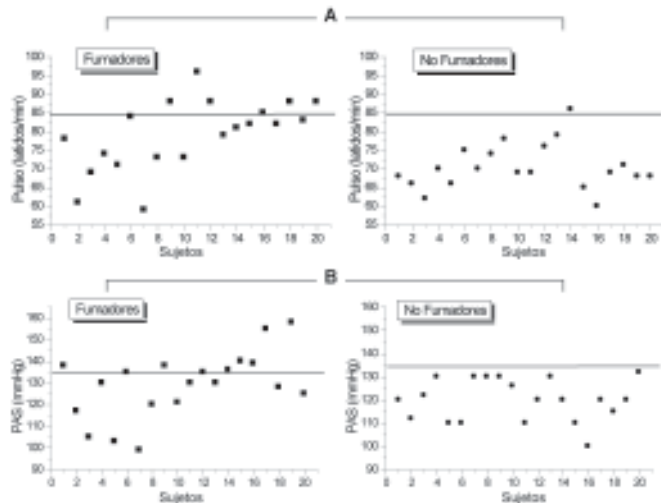
En los hombres no fumadores, la concentración promedio de NE plasmática fue de 265±23pg/mL, cifra significativamente menor (p<0,001) que la obtenida en los fumadores: 381±24pg/mL (Figura 2). En los hombres fumadores la concentración



**Figura 2. Concentración promedio de norepinefrina plasmática en hombres fumadores y no fumadores. \* p<0,05.**

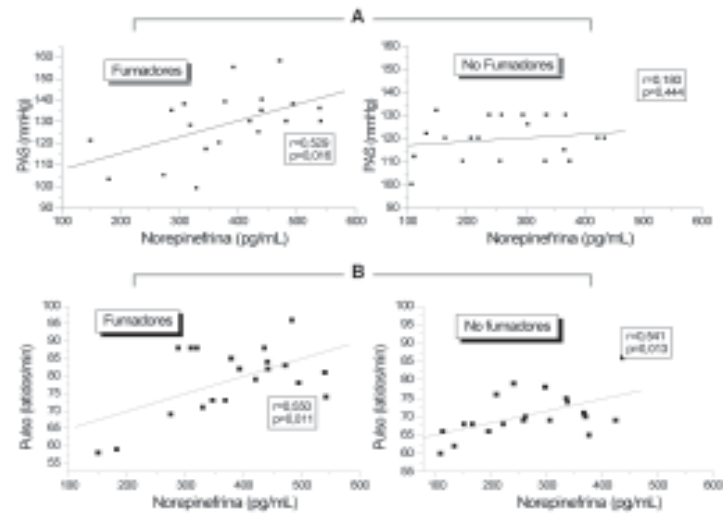
### DISCUSIÓN

En este estudio se pone de manifiesto que en los hombres fumadores hay un aumento significativo en la concentración plasmática de NE con respecto



**Figura 1. Registro individual del pulso (A) y de la presión sistólica (B) en 20 hombres fumadores y en 20 hombres no fumadores.**

plasmática de NE se correlacionó positivamente con la PAS (Figura 3A) y con la frecuencia cardiaca, mientras que en los hombres no fumadores la NE se correlacionó positivamente con la frecuencia cardiaca pero no con la PAS (Figura 3B).



**Figura 3. Análisis de regresión entre la concentración plasmática de norepinefrina y la presión arterial sistólica(A) y entre NE y el pulso (B) en hombres fumadores y en no fumadores.**

a los no fumadores. Lo interesante de este trabajo es que se comparan 2 grupos de hombres sanos, similares en edad, IMC y actividad física. Es bien conocido que la concentración de NE varía con la edad<sup>30</sup> y con el IMC<sup>31</sup> y a su vez, que el IMC modifica el efecto de la nicotina sobre la termogénesis<sup>32</sup>. Jensen y cols<sup>28</sup> observaron que en hombres ancianos

fumadores la concentración de NE plasmática era mayor que en jóvenes fumadores, en quienes no observaron diferencias con los no fumadores por lo que le atribuyeron el aumento de NE al efecto crónico del cigarrillo. El aumento en la concentración plasmática de NE, que nosotros observamos en este grupo de hombres jóvenes fumadores, es un hallazgo consistente con lo reportado por Hansen y cols<sup>33</sup> y coincide con lo reportado por Mamad y Feely<sup>34</sup> quienes sugieren que los efectos hemodinámicos adversos del cigarrillo han sido desestimados en la población joven.

El aumento de NE plasmática puede ser explicado en parte, por el efecto estimulador directo de la nicotina sobre las terminaciones nerviosas simpáticas. En general se acepta que el cigarrillo aumenta la presión sanguínea y disminuye la actividad nerviosa simpática a nivel muscular. Esta reducción puede ser secundaria a la respuesta barorefleja que se produce por el efecto presor del cigarrillo<sup>23</sup>. Narkiewicz y cols<sup>35</sup> demostraron que en los sujetos a quienes se les administra nitroprusiato mientras fuman (para bloquear el aumento de la presión sanguínea inducido por el cigarrillo), la actividad simpática aumentó 3 veces con respecto a la observada antes del cigarrillo y que el aumento de la actividad simpática a nivel del músculo de los vasos sanguíneos se acompañó de aumento de la frecuencia cardíaca. El efecto del cigarrillo sobre la frecuencia cardíaca puede ser debido al mayor efecto del mismo sobre la actividad simpática a nivel del corazón que a nivel de vasos periféricos.

En nuestro trabajo es evidente que los hombres fumadores presentan una presión arterial sistólica y una frecuencia cardíaca significativamente mayor que la observada en los hombres no fumadores<sup>36</sup>. La taquicardia y el efecto presor del tabaquismo van asociadas con un incremento en los niveles de NE plasmática, sugiriendo su dependencia de la estimulación adrenérgica. Este concepto es reforzado por las observaciones de Minami y cols<sup>29</sup> quienes demuestran que en hombres fumadores, una semana de suspensión del cigarrillo, se tradujo en una disminución significativa en los niveles de NE plasmática acompañada de un beneficio inmediato sobre los índices cardiovasculares. Si la estimulación adrenérgica ocurre a nivel central o a nivel periférico y cómo están involucrados los mecanismos reflejos, no lo podemos establecer en nuestro trabajo. Sin embargo, un efecto directo de la nicotina sobre el corazón, vía estimulación de los nervios simpáticos intracardiácos ha sido demostrado en tejido cardíaco centralmente denervado<sup>36,37</sup>. Alternativamente, el cigarrillo alteraría la función barorefleja<sup>23</sup>. En sujetos

sanos se ha demostrado que, mientras fuman, el baroreflejo arterial responde con un incremento en la presión arterial y de esta manera ejercería un efecto protector inhibiendo la activación simpática y la taquicardia que resultan del fumar cigarrillos. Aunque el tabaquismo y la nicotina por si mismas aumentan la presión sanguínea<sup>38</sup>, los sujetos fumadores, con enfermedad cardiovascular y con un baroreflejo alterado, tienen un aumento mas pronunciado de la presión sanguínea ambulatoria después de fumar. También se ha demostrado que el tabaquismo acelera la progresión hacia la hipertensión crónica y que la hipertensión maligna es mucho mas frecuente en los fumadores<sup>39</sup>.

En conclusión nuestros resultados indican que en hombres sanos, no obesos, el hábito de fumar cigarrillos ejerce una fuerte influencia excitatoria sobre la actividad simpática, la cual se acompaña de un aumento en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistólica.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kannel W, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8 (suppl5): S3-S5.
2. Peto R, Lopez A, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339:1268-1278.
3. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:271-275.
4. Glantz SA, Parmley WW. Passive and active smoking: a problem for adults. *Circulation* 1996;94:596-598.
5. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988;115:242-249.
6. Craig W, Palomaki GF, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of publisher date. *Br Med J* 1989;298: 784-788.
7. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1991;101:319-328.
8. Pepine CJ, Schlairfer JD, Manawi GB, Pitt B, O'Neill BJ, Habuer HF. Influence of smoking status on progression of endothelial dysfunction. TREND Investigators. Trial on reversing endothelial dysfunction. *Clin Cardiol* 1998;21: 331-334.
9. Powell YR. Vascular damage from smoking disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3:21-28.
10. Wareham NJ, Ness EM, Byrne CD, Cox BD, Doy NE, Haleds CN. Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: evidence against a casual relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 1996;45: 1551-1556.

11. Nakamishi N, Nakamura K, Matsuo Y, Suzuki K, Fatare K. Cigarette smoking and risk for impaired fasting glucose and type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Am Int Med* 2000;133:183-191.
12. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-175.
13. Winkelmann BR, Nauck M, März W, Verho NK, Ranjith N, Kneissi G. Cigarette smoking is independently associated with markers of endothelial dysfunction and hyperinsulinaemia in non-diabetic individuals with coronary artery disease *Curr Med Res Opin* 2001;17:132-141.
14. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. *Arch Intern Med* 1994;154:1277-1282.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgeakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.
16. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction *N Engl J Med* 1988;17:1318-1330.
17. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1422-1431.
18. Winniford MD, Weelan KR, Kremers MS, Ugolini V, Van den Berg E, Niggemann EH, Jansen DE, Hillis LD. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic artery disease: evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation* 1986;73: 662-667.
19. Moliterno DJ, Willard JE, Lange RA, Negus BH, Boerher JD, Glamann DB, Landau C, Rossen JD, Winniford MD, Hillis LD. Coronary-artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking or both. *N Engl J Med* 1994;330:454-459.
20. Celina GU, Honour AJ, Littler WA. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients. *Am Heart J* 1975;98:18-25.
21. Groppe A, Giorgio DMA, Omboni S, Parati G, Mancina G. Persistent blood pressure increased induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10:495-499.
22. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88:562-571.
23. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancina G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90:248-253.
24. Haass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1996;10:657-665.
25. Hausberg M, Mark AL, Winniford MD, Brown RE, Somers VK. Sympathetic and vascular effects of short-term passive smoke exposure in healthy nonsmokers *Circulation* 1997;96 282-287.
26. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SH. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-577.
27. Hagbarth KE, Vallbo AB. Pulse and respiratory grouping of sympathetic impulses in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1968;74:96-108.
28. Jensen EW, Espersen K, Kanstrup IL, Christensen NJ. Plasma noradrenaline and ageing: effects of smoking habits *Eur J Clin Invest* 1996;26:839-846.
29. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999;33: 586-590.
30. Arata-Bellarba G, Molina C, Dávila S.D., Villarroel V, Bellarba S, Torres A. Influencia de la edad y el sexo sobre los cambios de norepinefrina plasmática. *Acta Cient Venez* 2001;52:272-277.
31. Schartz RS, Jaeger LF, Veith RC. The importance of body composition to the increase in plasma norepinephrine appearance rate in elderly men. *J Gerontol* 1987;42:546-551.
32. Walker KF, Kane CJ. Effects of body mass on nicotine-induced thermogenesis and catecholamine release in male smokers. *Sheng Li Xue Bao* 2002;25:405-410.
33. Hansen AM, Garde H, Christensen JM, Eller NH, Netterstrom B. Reference intervals and variation for urinary epinephrine, norepinephrine and cortisol in healthy men and women in Denmark. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:842-849.
34. Mamad A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183-187.
35. Narkiewicz K, Borne P, Hausber M, Cooley R, Winniford M, Davison D, Somers V. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98:528-534.
36. Trap-Jensen J. Effects of smoking on the Herat and peripheral circulation. *Am Herat J* 1988;115:258-263.
37. Kruger C, Haunstetter A, gerber S, Serf C, Kaufmann A, Kubner W, Haass M. Nicotine-induced exocytotic norepinephrine release in guinea-pig heart, human atrium and bovine adrenal chromaffin cells: modulation by single components of ischaemia. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27:1491-1506.
38. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers epidemiologic findings. *Am Herat J* 1986;111:932-940.
39. Isles C, Brown J, Cumming A M. Excess smoking in malignant phase hypertension. *Br Med J* 1979;1:579-581.