

Acotaciones sobre el tabaco

J. Sillero F. de Cañete

En este artículo se recogen una serie variopinta de informes sobre diversos aspectos de la patología del fumador, que en algunos casos ofrecen perfiles originales o facetas inesperadas acerca de una problemática conocida. Nuestro objetivo ha consistido en ir almacenando datos actualizadores, en la convicción de que un mejor conocimiento y divulgación de las perversas acciones de esta droga puede colaborar a la deseada abstinencia.

No vamos a insistir sobre las bases aceptadas de la lucha antitabáquica, razones de la actual y muy justificada movilización sanitaria frente al tabaco; que por cierto tantas protestas ha despertado entre quienes, presos en sus redes y carentes de argumentos para defenderse, aluden en último término a la archisabida y manida *libertad para decidir incluso en perjuicio propio*, un concepto muy cuestionable si se tiene presente la carga onerosísima que para la sociedad en general representa esta plaga.

Porque ya no hay quien niegue el daño de este hábito, que debe catalogarse en la mayoría de los casos de verdadera adicción. El número de víctimas mortales directas que se cobra en nuestro país supera las 50.000 cada año, elevándose a cuatro millones y medio en todo el mundo. Se convierte así en el primera amenaza mundial *evitable* como causa de enfermedad y muerte, que por ejemplo ahorraría hasta un tercio de fallecimientos por cáncer de erradicarse por completo.

En lo sucesivo, iremos comentando la bibliografía a nuestro alcance que merezca ser divulgada

I

Uno de los argumentos esgrimidos por el fumador (y especialmente la fumadora) para no interrumpir su condición de tal es que la abstinencia conlleva un aumento de peso. Esto es rigurosamente verdad, y aunque se ha evaluado por promedio en 3-4 Kg, es lo cierto que no pocas veces rebasa estos límites, oscilando entre 5 y más de 10 Kg. Se ha estudiado el por qué de tal sobrecarga grasa, habiendo sido razonablemente atribuida a un *incremento del apetito* (acción anorexiantes de la nicotina) y consiguientemente del ingreso energético, a lo que se uniría una *fijación oral*, según la cual es necesario sustituir el placer de mantener el cigarrillo entre los labios por algo igualmente agradable, como puede ser el aporte de alimento (en mi propio caso usé por una temporada como sustituto del cigarrillo una boquilla mentolada).

15

Palabras clave: Tabaco y obesidad. Tabaco y cáncer. Tabaquismo en la mujer. Campañas antitabáquicas. Polipatología del fumador.

Fecha de recepción: Abril 2004.

Seminario Médico

Año 2004. Volumen 56, N.º 2. Págs. 15-26

No obstante, algunos investigadores se han preguntado si además existen *cambios metabólicos implicados en la abstinencia*. En este sentido, es destacable la investigación de Ferrara et al., publicada en *Int. J. Obes.*, que valora en 10 mujeres obesas una serie de parámetros tales como perímetro abdominal y pelviano, metabolismo basal, perfil de lipoproteínas plasmáticas, nivel de leptinemia y actividad del órgano adiposo a través de la determinación de la enzima *lipoproteín-lipasa* en algunas áreas del tejido graso subcutáneo. Las mediciones se realizan en dos momentos: en línea de base y tras 4 semanas de abstinencia en el consumo de tabaco (contrastada por la dosificación de monóxido de carbono en el aire espirado).

La actividad de la lipoproteín-lipasa se estimó a dos niveles: región glútea y pared abdominal, observándose que en la primera de ellas se producía un significativo incremento enzimático después del señalado plazo de abstinencia. La lipoproteín-lipasa hidroliza los triglicéridos circulantes incorporados a lipoproteínas —especialmente de muy baja o baja densidad—, liberando ácidos grasos libres que van a almacenarse en el órgano adiposo. De este modo, un alza de la función de esta enzima colabora al engrasamiento, y esto es justamente lo que parece que se promueve tras la supresión del hábito tabáquico.

Los restantes parámetros ponderados no sufrieron sensible modificación en esta experiencia de corto plazo. En todo caso, se abre un nuevo terreno a la investigación que podría redundar en el freno a la temida obesidad postabáquica, especialmente sensible en mujeres jóvenes.

Investigadores franceses del Grupo Sanofi han sintetizado una molécula, bautizada como *rimonabant*, capaz de antagonizar ciertos receptores cannabinoides cerebrales, con lo que se facilitaría la abstinencia sin la sensación de hambre que ordinariamente subsigue a la supresión nicotínica. El producto está ahora en fase avanzada de ensayo multicéntrico, tanto en Estados Unidos

como en Europa, y se considera que su aplicación, si se cumplen las expectativas, puede ayudar en el doble sentido de facilitar la deshabitación tabáquica y a la vez soslayar las consecuencias de un indeseable engrasamiento. En todo caso, cuando un paciente fumador esgrime esta circunstancia negativa para seguir fumando, sería apropiado recordarle que en la práctica médica se abandonó tiempo ha el uso de un buen adelgazante, el dinitrofenol, por su demostrada condición de agente tóxico...

II

El grupo de Chalmers y cols., de Glasgow, examinan en un trabajo publicado *Thorax*, **la interferencia que el consumo de tabaco puede procurar en el tratamiento del paciente asmático**. Parece increíble que siga fumando un paciente con asma bronquial, pero, por lo que se dice, eso sigue ocurriendo hasta en el 20% de los casos, al menos cuando se trata de un asma no severo. Los autores llevan a cabo una experiencia sobre 38 sujetos (17 fumadores y 21 no), afectos de asma leve de acuerdo con la frecuencia de sus crisis de disnea paroxística, a los que aplican una terapia inhalante con corticosteroides (en concreto, 100 µg de propionato de fluticasona), que anteriormente nunca habían utilizado, durante un plazo de 10 semanas.

Se ponderaron como parámetros de respuesta a la medicación esteroidea el flujo espiratorio pico matutino y nocturno, volumen espiratorio forzado del primer segundo, reactividad bronquial a metacolina y eosinofilia del esputo. Todos ellos se beneficiaron de la terapia con fluticasona inhalada en los pacientes no fumadores, sin que se observaran cambios favorables en los fumadores. De este resultado, infieren como conclusión que *una terapia de primera línea en el manejo del asma crónico como los corticoides suministrados en inhalación pierde parcial o totalmente su eficacia si se mantiene el hábito de fumador*.

Podría añadirse que, tratándose de asma leve, la primera y principal medida debería ser la abstinencia, además del uso ocasional de broncodilatadores β -adrenérgicos.

III

Cuando un fumador presenta una neoplasia en el curso de su hábito, si el médico le aconseja no fumar más, no pocos dirán aparentemente con razón: *¿para qué? ¡a buena hora!* Y, sin embargo, el consejo es válido si se tiene en cuenta que incluso en esas condiciones el tabaco es altamente pernicioso y que la abstinencia puede mejorar su calidad de vida y hasta su supervivencia. Eso se deduce del artículo de Vaporciyan et al., publicado en *Ann. Thorac. Surg.*, donde se estudia la evolución tras practicar cirugía pulmonar (neumonectomía en concreto) por carcinoma bronco-pulmonar. Indican que, pese a otros tipos de intervenciones más económicas susceptibles de ser practicadas (resección lobar u otras), sigue siendo obligada la neumonectomía total en el 10 a 30% de los casos. Las consecuencias no deseables aún son importantes, pese a su constante mejoría en las últimas décadas: entre 4 y 10% de mortalidad postoperatoria y 15 a 36% de morbilidad.

Lo que este grupo de Houston comprueba inequívocamente es que lo que ellos llaman *tasa de eventos pulmonares mayores* (neumonía, distrés respiratorio agudo) fue muy inferior en aquellos pacientes que abandonaron el tabaco un mes o más antes de la cirugía que en los que siguieron fumando: así, la mortalidad en los primeros fue del 2.1% y en los segundos del 39.3%. Ninguna otra variable estudiada (retrospectivamente) a título de factor de riesgo se demostró significativamente influyente. Y esto que aquí se concreta a la cirugía pulmonar mayor, debe extenderse a otros campos quirúrgicos.

Así concluye en *Lancet* el grupo danés de Möller et al. respecto a la influencia postoperatoria de la interrupción del consumo de tabaco en el preoperatorio, que ellos aconsejan

por 6-8 semanas antes de someterse a cirugía (en este caso, reemplazo protésico de cadera o rodilla). Los pacientes que aceptaron su consejo sufrieron una tasa de complicaciones evaluada en el 18%, frente al 52% del grupo control que persistió en fumar. El riesgo se extendió no sólo a las complicaciones respiratorias, sino también a los eventos cardiovasculares, evolución de la herida quirúrgica y necesidad de cirugía secundaria. La estancia media tras la intervención fue de 11 días en el primer grupo y 13 en el segundo.

Subrayan la influencia negativa del tóxico no sólo sobre la función pulmonar (aumento de la capacidad de cierre, aclaramiento disminuido de secreciones pulmonares y EPOC) y cardiovascular, sino también sobre la función inmune y producción de colágeno.

IV

El tabaco es una droga particularmente adictiva. A lo largo de nuestra dilatada vida profesional, hemos sido testigos de ella hasta grados verdaderamente incomprensibles, que podrían calificarse de suicidas sin pecar de exceso. Así, si alguien debe estar motivado para su abandono, pocos con mayor razón que los que ha sufrido un infarto agudo de miocardio. No obstante, menudean en nuestra casuística los pacientes que, pese a la evidencia del daño y a la energía de nuestros consejos, reanudaron su hábito tabáquico semanas o pocos meses después de la crisis coronaria aguda. Algunas anécdotas son llamativas, como la de aquél sanitario, colaborador y amigo, empecinado fumador pese a su enfermedad pulmonar obstructiva crónica que finalmente le condujo a un cor pulmonale severo; cuando falleció, se encontró en su cama un paquete de cigarrillos a medio consumir. Este caso es sólo comparable al de la famosa *Anica*, que ingresaba de tanto en tanto en las viejas salas de Medicina Interna del Hospital Provincial San Juan de Dios en situación de franca asistolia, pese a

sus protestas de haber seguido fielmente la medicación impuesta en su visita anterior. Cuando por fin falleció, al retirar el cadáver se halló bajo el colchón un paquetito de sal... Pero ninguno llega al extremo de aquél paciente que, habiendo sido operado por carcinoma de laringe en el Servicio de ORL del «Princesa de España» y practicado una laringectomía total, en una ronda ulterior verificada en el postoperatorio precoz por el cirujano —al que yo mismo acompañaba— pudo comprobar que estaba fumando un cigarro puro ¡a través del tubo de traqueostomía que aún portaba!

En la lucha antitabáquica hay dos objetivos implícitos: uno, el más fructífero sanitariamente, tendiente a evitar que la juventud inicie el hábito (cosa que ocurre ahora tan precozmente como a los 13-14 años e incluso antes), y otro, rentable desde luego desde el punto de vista individual aunque menos para el conjunto de la sociedad por su dificultad, que estriba en la deshabituación del ya fumador adicto.

En el primer sentido, merece la pena citar los resultados de la campaña emprendida en Florida (después del éxito alcanzado en California), destinada a conocer si se conseguían con su concurso resultados en cuanto al comportamiento de la juventud frente al consumo de tabaco. El denominado *Programa Piloto de Florida sobre el Control del Tabaco* constaba de una gama de medidas diseñadas para apoyar en la juventud la decisión de vivir «libres del tabaco». Un componente clave estribaba en la emisión mensajes en los medios de comunicación con el eslogan «nuestra marca es la verdad, su marca —referida al tabaco y sus atractivos— es la mentira». Al mismo tiempo, se establecieron iniciativas educativas y actividades de diversa índole para comprometer a los jóvenes en tareas alejadas del hábito. Esta campaña fue realizada durante tres años sucesivos, tanto en escuelas de enseñanza media como en las *high school*.

Los resultados fueron convincentes: aumentó el porcentaje de los nunca fumadores, así como el de aquellos que se comprometían a no usar más del tabaco, demostrando una vez más la efectividad de una amplia campaña antitabáquica para prevenir y reducir el uso de cigarrillos entre los adolescentes. Si los resultados se mantienen, a la larga se reducirá en forma dramática la morbi-mortalidad inducida por esta droga, concluyen los autores del ensayo (Bauer et al., en *JAMA*).

Las medidas de deshabituación en fumadores que por diversas razones piden ayuda para dejar de fumar, tienen un éxito muy moderado cuando no resultados mediocres, pese a los avances farmacológicos (nicotina en spray, bupropion de liberación sostenida): en el mejor de los casos, en plazo de un año solamente el 20% se mantienen abstinentes. Por eso tiene interés conocer si se obtiene alguna ventaja con *prácticas de deshabituación aplicadas en régimen de internamiento*, tal y como se llevaron a cabo en la Clínica Mayo y publican en sus *Proceedings* Hays et al. Se trataba de fumadores empedernidos, con un consumo de 2 a 3 paquetes diarios. El programa del paciente ingresado se desarrolló en 8 días, e incluía una terapia tanto individual como de grupo cubriendo áreas tales como manejo de las situaciones de estrés, riesgos del tabaco, espiritualidad, nutrición y ejercicio. Los pacientes también recibieron ayuda farmacológica, de reemplazo de nicotina, con control de los niveles séricos del catábolito cotinina.

Este plan fue contrastado con uno similar de sujetos no sometidos a internamiento. Los resultados no ofrecieron duda: entre los residenciados, las tasas de abstinencia fueron tan altas como de 45% a 6 y 12 meses, frente a 26 y 23% respectivamente en los sujetos tratados en régimen ambulatorio. Se concluye que el programa residencial tiene tres veces más probabilidades de conseguir abstinencia a largo plazo y resulta merecido para sujetos con una severa dependencia hacia la nicotina.

Se ha observado en el Reino Unido una afortunada y notable tendencia a la mengua en el hábito tabáquico a lo largo de las últimas décadas, de manera que si entre los adultos el hábito era a mitad de siglo de 80% de varones fumadores y 40% de mujeres, en año 2000 importaba 36% y 28% en sujetos de menos de 60 años y 21% y 16% para edades superiores a los 60.

El notable epidemiólogo Peto y un grupo de la *Radcliffe Infirmary* de Oxford, del *Queens Medical Center* de Nottingham y de la Universidad de Bristol, comprueban la influencia del descenso en el consumo de tabaco sobre la incidencia de carcinoma broncopulmonar. Debe decirse que a lo largo de los 40 años cubiertos por este estudio, entre los fieles al tabaco el riesgo acumulativo de contraer esta malignidad aumentó significativamente: desde 5.9% a 15.9% en hombres y de 1.0% a 9.5% en mujeres. En cambio, el abandono del tabaco indujo una evidente reducción del riesgo, sin que en ningún momento se alcanzase desde luego la misma situación de aquellos que nunca han fumado. En todo caso, para varones de 75 años, descendió desde un 15.9% antes citado a 9.9% si cesaban a los 60 años, 6.0 a los 50 años, 3.0% a los 40 años y hasta 1.7% si lo hacían a los 30 años. En el caso de las mujeres, los porcentajes se aminoraban a 5.3% a los 60 y 2.2% a los 50 años. En conjunto, puede decirse que el abandono del hábito tabáquico aminora grandemente el riesgo de cáncer, especialmente si el fumador deja de fumar antes de alcanzar la edad media de la vida. En el estudio, el número de cánceres registrados se redujo a la mitad de los esperados si hubiese continuado la misma tasa de fumadores.

V

Es conveniente ahora considerar el impacto que el tabaquismo ejerce sobre la estructura y funcionalismo renal, porque ha despertado reciente y justificado interés, según se recoge en un haz de artículos, de

los que comentaremos algunos a continuación. Ya en el famoso y clásico *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT, por lo que no pocos lo llaman jocosamente Mister Fit), que incluyó nada menos que 332.544 hombres, se anunciaba que el fumar incrementa el riesgo de fracaso renal en la población general masculina.

Ahora bien: si hay un síntoma significativo de enfermedad renal predictor de una posible evolución a insuficiencia en etapa terminal, ése es la *proteinuria*. Incluso en cuantía menor o microproteinuria (30 a 300 miligramos diarios), ha demostrado su fiabilidad pronóstica en el caso concreto de la nefropatía diabética, y se conocen bien los recursos adecuados para frenar una evolución peyorativa, entre los cuales el uso de antihipertensivos tipo IECA es probablemente el más influyente. No resulta pues extraño que Tozawa et al. (*Kid. Int.*) hayan ponderado la posible influencia del tabaco en el desarrollo de proteinuria, a la vez que el papel de la obesidad (IMC de 30 o superior). Sobre este último punto ya hemos hecho alusión en un trabajo titulado *Obesidad, un azote social y sus remedios*, aparecido en *Seminario Médico*; allí resaltábamos la similitud del riñón del obeso con el del diabético, con hiperperforación e hiperfiltración como elemento histopatológico básico. En un estudio de seguimiento por espacio de tres años de 3403 varones y 2000 mujeres, Tazawa et al. comprobaron la aparición de proteinuria en 318 participantes (6.7% de varones y 4.4% de mujeres), y estimaron que se comportaba como un factor independiente de nefropatía (riesgo relativo, 1.34), aunque de menor poder que obesidad (1.5), hipertensión (1.56) y diabetes (2.27). La influencia del consumo de tabaco resultó significativa entre los hombres, pero no en el sexo femenino.

En forma similar, valora la influencia del tabaco Orth, según su experiencia en el Hospital Universitario de Berna, aparecida en *J. Am. Soc. Nephrol.* En base al estudio del comportamiento de la *proteinuria* en

un colectivo de 40.619 sujetos, concluye que el grado de albúmina en orina está relacionada a la existencia o no de hábito tabáquico, e incluso (en el caso de los fumadores) de acuerdo con el número de cigarrillos consumidos. Eso se aplica a la excreción de proteína en bajos niveles (fisiológica inferior a 30 mg y microalbuminuria) incluso en riñones normales, aparentemente sin patología. Pero es además un factor de riesgo que empeora la evolución de nefropatías de otras causas, como nefroangiosclerosis hipertensiva o glomerulosclerosis diabética. Incluso se demuestra que el paciente receptor de un trasplante renal tiene peor pronóstico en cuanto a supervivencia del órgano injertado de acuerdo con su condición o no de fumador actual, con independencia del número de episodios de rechazo que soporte. Según Orth, en pacientes de edad superior a 60 años, el consumo de tabaco es un factor neto de riesgo para una menor supervivencia del trasplante.

De acuerdo con Sung et al. (*Transplantation*), puede cuantificarse porcentualmente esa diferencia: los fumadores ofrecieron una supervivencia del injerto de 84% - 65% - 48% en plazos de 1 - 5 - 10 años, en tanto que los no fumadores la ampliaban a 88% - 78% - 62% en iguales plazos.

Cuando nos preguntamos por la *injurias renal tabáquica a nivel histopatológico*, el propio Orth habla de una acción dañosa directa que conduce a hiperplasia miointimal arteriolar manifiesta, aparte la influencia indirecta empeorando aterosclerosis, hipertensión, etc. Es interesante en este sentido el estudio histopatológico de Markowitz y el grupo del Centro Médico Presbiteriano de la Universidad de Columbia (N. York), publicado en *Hum. Pathol.* Hablan de una *glomerulosclerosis nodular no diabética*, en la que implican como factores causales a hipertensión y tabaquismo. Tras procesar 5.073 muestras de biopsia renal, encuentran 23 especímenes (0.45%) afectados de esclerosis nodular idiopática, con un cuadro histológico de es-

clerosis mesangial con formación de nódulos, engrosamiento de la basal glomerular y lesiones ateroscleróticas. El cuadro clínico era severo: se trataba de pacientes por lo general de edad avanzada, de raza blanca, con proteinuria marcada y un síndrome nefrótico conducente a insuficiencia renal.

Del conjunto de datos aquí expuesto, el clínico puede al menos sacar una importante consecuencia práctica: la recomendación a sus nefrópatas de abstenerse de fumar. Pero hay más: Mac Laughlin y colaboradores nos recuerdan en *Sem. Oncol.* que entre los *factores predisponentes para carcinoma de célula renal figura el tabaco*, junto a otros tales como la obesidad, hipertensión y exposición a tóxicos industriales (asbesto, derivados del petróleo, solventes...). Klahr (*Year Book Med.*) añade que el riesgo relativo en los fumadores, según datos obtenidos de estudios de casos-control y cohortes, oscila entre 1.2 y 2.3, siendo incluso mayor si se trata de fumadores intensos (*heavy*). Cuando se deja de fumar, el riesgo desde luego disminuye paulatinamente, de manera que a los 10 años se estima como de un 25-30% menor.

VI

Con anterioridad, en más de una ocasión hemos visto informes que postulaban un *enlace entre tabaco y cáncer colo-rectal*, pero esta relación ha sido negada por otros y cuando menos resulta discutida, en contraste con su influencia decisiva en la etiopatogenia de neoplasias de boca, esófago, laringe, árbol bronquial o vejiga, por poner algunos ejemplos. Sharpe et al., en *Dis. Colon Rectum*, recaen sobre este problema, llegando a la conclusión de que el tabaco es *agente promotor de neoplasias colónicas proximales* pero no de las más distales. Lo cual, en el fondo crea aún más confusión en esta área: uno no puede encontrar una explicación fácil a este desplazamiento del cancerogénesis hacia regiones más altas de este tramo del tubo gastroentérico.

VII

Las relaciones entre tabaco y páncreas también merecen una breve reflexión. El tabaco incrementa el riesgo de padecer diabetes de tipo 2, afirman Östgren et al. en *Diabetic Med.* Estos autores han estudiado mediante la técnica HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) tanto la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina como la secreción de esta hormona por las células β de los islotes pancreáticos, llegando a la conclusión de que uno y otro parámetro se ven afectados por el hábito significativamente.

La conclusión es que en el régimen del diabético, además de dietética, fármacos y ejercicio, es válida la recomendación de no fumar, y no sólo a cuenta de que ambos, tabaco y disglucosis son factores de riesgo vascular, sino asimismo por el daño intrínseco de este tóxico sobre el metabolismo hidrocabonado, a nivel central pancreático y periférico de utilización.

VIII

Refiramos ahora algo de las lesiones pre-malignas y su manejo, como prevención del cáncer, específicamente broncopulmonar. De acuerdo con Misset et al. (*Cancer Detect. Prev.*), en fumadores severos el tratamiento con etretinato procura una regresión de la metaplasia epidermoide bronquial. En la misma línea se sitúan Heimburger y otros (*JAMA*), al considerar favorable la evolución de la metaplasia escamosa cuando es sometida a una terapia con folato y B12. Estos recursos no son nada despreciables si se piensa, como dice Kim, que en USA por ejemplo se espera que el 50% de los cánceres de pulmón aparezcan en antiguos fumadores, una población que allí importa 46 millones de personas.

IX

Es obligada una alusión al tabaquismo en la mujer, habida cuenta del creciente número de fumadoras que existen en nuestro

país, y porque el efecto tóxico de esta droga sobre el sexo femenino tiene algunas peculiaridades dignas de mención.

En España, más de un tercio de la población adulta es fumadora (36%); y si bien este hábito sigue predominando en los varones 50%, también es significativo el porcentaje de mujeres consumidoras (20%). Si nos referimos a la población juvenil (entre 16 y 25 años) la diferencia es de muy pocos puntos y tiende a borrarse rápidamente. Ahora bien: el tabaquismo procura una muy clara repercusión patológica pasados los 20 años de su uso insistente. Eso sucedió en EE.UU., y puesto que la mujer española adoptó este hábito bien entrados los años 70, es justamente ahora cuando estamos recogiendo los frutos indeseados de la adicción.

En el terreno de las neoplasias, quizá sea donde las peculiaridades del bello sexo son más conspicuas. El tabaco es un factor decisivo de promoción frente a diversos tipos de tumores, con una influencia genética bien reconocida (reducción de los genes supresores, especialmente p53). No hay duda de que el cáncer broncopulmonar aumenta su incidencia muy significativamente entre fumadores, incluso pasivos. Esto es historia archisabida, pero quizá lo sea menos que el impacto carcinógeno del tabaco en la mujer es superior al que produce sobre el varón, casi lo duplica (un cigarrillo en una mujer equivale a 1.7 en el hombre); algo parecido a lo que sucede respecto al alcohol. Otro dato de interés es que si en el hombre el cáncer de pulmón más frecuente en fumadores es el de tipo epidermoide o escamoso, en la mujer predomina el anaplásico de pequeña célula o microcitoma, ese tumor de tan alta malignidad y tendencia a la difusión que muchos califican de sistemoide por su capacidad metastásica tan precoz, de manera que a la hora del diagnóstico clínico ya se encuentra generalizado en no pocos casos. Por lo demás, conviene significar que en EE.UU. el cáncer de pulmón se convirtió tiempo ha en la primera causa de muerte por malignidad, por encima o más

allá del mamario, y eso debe acontecer también entre nosotros.

En cuanto al *cáncer uterino*, el de localización cervical es el segundo en frecuencia de los de asiento ginecológico, estando firmemente establecido que las fumadoras ofrecen un riesgo adicional frente a las que no lo son. Se ha evidenciado además que la nicotina alcanza en moco cervical niveles significativos.

En la esfera digestiva, ambos sexos difieren poco en cuanto a la influencia carcinogénica del tabaco, que resulta muy fehaciente en el cáncer esofágico (80% de los casos son fumadores), gástrico (1.5 a 3 veces más frecuente en los que usan tabaco, incluso si ya han dejado de hacerlo) y de orofaringe (tasas muy altas se registran entre fumadoras hindúes); el tabaquismo se responsabiliza de un tercio de los tumores malignos del páncreas. Otro tanto podría decirse de los tumores uroteliales.

Por lo que hace al carcinoma mamario, hasta ahora había acuerdo unánime en que no se constataba la influencia del humo del tabaco. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo recientemente en California, en base al examen de los protocolos de un amplio colectivo (116.544 estudiantes de Magisterio), se reveló, entre las que en el curso de los 5 años siguientes fueron diagnosticadas de cáncer de mama (2005), una relación clara según la cual la incidencia de esta neoplasia es un 30% superior en fumadoras, especialmente si han comenzado el consumo de tabaco antes de los 20 años, cinco años antes de su primera gestación o tienen un hábito intenso (20 o más cigarrillos al día).

Tal resultado ha sido publicado en la revista del *National Institute of Cancer*; como dice Peggy Reynolds, este hallazgo representa una vía útil en la prevención de tan frecuente malignidad, azote de la mujer en progreso.

De los más de 4.000 componentes que contiene el humo del tabaco, hay tres especialmente importantes en el contexto de las *enfermedades cardiovasculares*, de origen

aterosclerótico en su mayor parte: la nicotina (de la que un solo cigarrillo contiene 6-8 mg), el monóxido de carbono (que al promover la formación de carboxihemoglobina propicia hipoxia tisular) y el cadmio (que el fumador puede almacenar en cantidades importantes a lo largo de su vida, hasta 50 mg), con su papel facilitador de la hipertensión.

El tabaco es factor de riesgo vascular en ambos sexos, en base a una serie de influencias nocivas convergentes: lesión del endotelio vascular, proliferación de las células miocitarias, reducción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aumento de la capacidad proagregante plaquetaria, disminución del plasminógeno y promoción de hipertensión vascular.

De acuerdo con todo lo que antecede, consideramos con Rosenberg que la mujer adicta al tabaco tiene un riesgo cardiovascular significativamente superior (dos veces y media) al de las que no fuman, y que además ese riesgo se eleva en proporción al número de cigarrillos que utilizados, multiplicándose por 7 entre las que consumen 35 pitillos o más al día. Y según Dunn, el 73% de los infartos en mujeres jóvenes del Reino Unido deben ser atribuidos al tabaco.

Aún existen otras peculiaridades dignas de cita:

—La *bronquitis crónica*, secuela predilecta del tabaquismo, ofrece mayor deterioro de la mucosa bronquial en la mujer que en el hombre.

—Las fumadoras que consumen anticonceptivos presentan tasas superiores de *accidentes trombóticos*, tanto arteriales como venosos.

—La *osteoporosis* se acelera decididamente en la mujer por el consumo de tabaco.

—Es bien conocido que las gestantes que fuman dan luego a luz fetos con un déficit ponderal evaluado entre 150 y 240 g.

El porvenir de la mujer fumadora es, sin exageraciones, decididamente oscuro.

X

Otras dos consecuencias dispares del consumo de tabaco han sido comentadas recientemente.

—Una de ellas se refiere a la constatación de una superior incidencia en fumadores de *lupus eritematoso sistémico*. Verosímelmente, ello está en relación con el papel de este tóxico en cuanto causa de perturbación en la función inmunitaria, que se ha señalado con anterioridad. Eso facilita a su vez la aparición de afecciones que tienen por base una perversión inmune, una autoagresión, entre las que LES resulta paradigmática.

—Otra acción indeseable estriba en la alta frecuencia de *cataratas* entre los que consumen tabaco, evaluada como un 40% superior a la de los no usuarios. Se estima que la injuria sobre el cristalino que conduce a su opacificación puede ejercerse a través de una doble vía: localmente, en forma directa por la acción lesiva del humo del cigarrillo; a distancia, a consecuencia de sustancias activas absorbidas por vía respiratoria.

XI

La enfermedad de Goodpasture es un proceso bipolar que integra una glomerulonefritis necrosante de rápido progreso (crescética) y una necrosis pulmonar con hemoptisis como síntoma dominante y temible. Descrita por este autor en el curso de la epidemia de gripe española, hoy conocemos bastantes datos acerca de su patogenia, en la que juegan un papel decisivo fenómenos autoinmunitarios dirigidos contra las membranas basal glomerular y alveolar: autoanticuerpos, mayormente tipo IgG, que con el concurso del complemento y linfocitos autorreactivos, amén de la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-12, IFN- γ), van a producir una grave agresión en la estructura y funcionalismo de dichas membranas. Está ahora bien estudiada su estructura, formada en ambos casos por una definida variedad de colágeno tipo IV, que

tiene por base protómeros tipo $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$, enlazados entre sí para formar hexámeros. Los epitopos para los anticuerpos anti-membrana son específicamente anti- $\alpha 3$ y están situados precisamente en la zona de enlace entre los protómeros; pero habitualmente se encuentran ocultos y así la sensibilización es difícil sin el concurso de un factor exógeno. Y aquí es donde juega un papel preponderante el tabaco, capaz de producir fenómenos oxidativos que conducen al descubrimiento de los epitopos y permiten el subsiguiente ataque por los anticuerpos. Por eso el Goodpasture es enfermedad predilecta de fumadores, incluso jóvenes veinteañeros; la hemoptisis cataclísmica severa es casi exclusiva de estas tempranas edades, según señalan oportunamente Donaghi et al. en la revista británica *Lancet*.

XII

Un artículo aparecido en *British Medical Journal*, ha puesto de relieve que el riesgo de presentar un carcinoma broncopulmonar no difiere en las personas que consumen cigarrillos *light* en comparación con los de contenido habitual. Harris et al. comunican los resultados del *Cancer Prevention Study II*, promovido por la Sociedad Americana del Cáncer. Es un trabajo de seguimiento durante 6 años de una gran cohorte de varones (364.239) y mujeres (576.535), de los que el 28% y 22%, respectivamente, eran al inicio fumadores; la mortalidad registrada durante ese plazo fue de 2.622 hombres y 1.406 mujeres. Considerando su riqueza en alquitrán, las labores con contenido muy bajo (7 mg o menos por unidad) o simplemente bajo (8 a 14 mg) tenían un peligro de cáncer similar a las de nivel medio (15 a 21 mg), si bien las de mayor concentración (22 o más mg) sin filtro aún resultan más mortíferas. Así pues, los cigarrillos *light* conllevan un grado de riesgo que ciertamente no está de acuerdo con su tranquilizadora denominación. Eso

justifica sobradamente la lucha sanitaria contra estas cualificaciones engañosas.

XIII

La *leucoplasia oral* es una placa blanca indeleble que aparece en la mucosa bucal de sujetos preferentemente fumadores (o que mastican tabaco, betel, etc.). Parece que fue James Paget el primero en establecer una relación entre esta lesión y el cáncer, una conexión que en las formas displásticas —caracterizadas por hiperplasia de células basales, distorsión del límite dermoepidérmico, pérdida de la polaridad celular, una estratificación anormal de los queratinocitos, incremento de las mitosis y de la ratio núcleo: citoplasma— significa cancerización en un significativo número de casos (16 a 33%).

Se ha realizado un esfuerzo considerable para hallar marcadores que anuncien con suficiente precocidad esa potencial transformación maligna, pero pocos han resultado en verdad fiables. Conocemos ahora un muy concienzudo trabajo noruego, de Sandbø et al. aparecido en *New England*, en el que se demuestra que la *aneuploidia* es un rasgo bastante característico de los casos de peor sesgo evolutivo. Aneuploidia en una célula significa que cuenta con un número impar de cromosomas, por oposición a la situación normal de diploidia e incluso otras patológicas como tetraploidia (doble número de cromosomas).

Sandbø y su grupo concluyen que la malignización en la leucoplasia displástica con aneuploidia es de elevada probabilidad, y además que la extirpación concienzuda de la placa dejando bordes libres de displasia no garantiza para nada la ausencia de recidivas, que se registran en más de la mitad de los intervenidos. La tasa de mortalidad por cáncer al cabo de 5 años en pacientes con aneuploidia ascendió al 72%.

Frente a los desalentadores resultados de la cirugía en punto a prevención de cáncer, parece abrirse una esperanza terapéutica con el empleo de *fármacos inhibidores de*

la ciclooxigenasa-2 (coxibs, por ejemplo), ya que estas células presentan una sobreexpresión de la enzima, que puede ser crítica en sus actividades metabólicas.

XIV

El tabaco es factor de riesgo principal para *infección neumocócica invasiva*, de acuerdo con las conclusiones del *Active Bacterial Core Surveillance Team* financiado por los CDC de Atlanta. Se considera como tal aquella enfermedad —generalmente neumonía— en la que la presencia de *Streptococcus pneumoniae* se detecta más allá de foco infeccioso, en lugares habitualmente estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo. Este carácter invasor presta sin duda gravedad al proceso y condiciona una superior tasa de mortalidad.

El problema de salud pública que este reconocimiento plantea en modo alguno puede considerarse baladí, teniendo en cuenta en primer lugar la frecuencia de la infección pulmonar por este germen, así como el grado de riesgo que el hábito tabáquico comporta. En el primer sentido, recordemos que el agente etiológico líder en neumonía bacteriana de la comunidad sigue siendo el neumococo y que esta afeción da cuenta por ejemplo en EE.UU. de 500.000 casos cada año y 40.000 decesos, siendo en nuestro país las cifras proporcionalmente similares.

En segundo lugar, y de acuerdo con el trabajo de Nuorti et al. propiciado por los CDC, el tabaco más que cuadruplica la incidencia de infección neumocócica invasiva; incluso la condición de fumador pasivo (o de *segunda mano*) eleva el peligro hasta 2.5 veces. El grado de riesgo es proporcional al número de cigarrillos que se consume y no cesa al suspender el hábito, siendo significativamente superior al de los no fumadores al menos durante una década. Cuando en este trabajo caso-control, efectuado en pacientes con edades comprendidas entre 18 y 64 años, se ponderaron otros factores susceptibles de faci-

litar esa invasividad (enfermedad crónica, niños en guarderías, sexo masculino, raza negra, bajo nivel socioeconómico...), todos ellos contaban mucho menos que el tabaquismo.

Hay una serie de factores favorecedores de dabo tabáquico en este campo:

—el tabaco intensifica la unión del *S. pneumoniae* a las células faríngeas, e interfiere el flujo mucociliar;

—incrementa la permeabilidad del epitelio respiratorio;

—reduce la respuesta humoral a los antígenos inhalados;

—aumenta la susceptibilidad del huésped a los virus respiratorios.

Esta importante constatación plantea incluso una extensión de la vacunación anti-neumocócica a los fumadores, aunque tal decisión puede merecer una experiencia clínica previa confirmatoria de su eficacia, dada la magnitud de la población que debería ser inmunizada.

XV

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, por primera vez han advertido a los pacientes afectados de **enfermedad cardíaca coronaria** del riesgo adicional significativo que sufren cuando permanecen un cierto tiempo en espacios cerrados en los que se permite fumar; parece que media hora de estancia es tiempo más que suficiente para una exposición peligrosa.

Este anuncio ha sido provocado por diversos trabajos precedentes en tal sentido, pero el criterio se ha reforzado tras una curiosa experiencia de campo en Helena, ciudad perteneciente al estado de Montana. En ella, durante 6 meses se prohibió fumar en todos los lugares públicos que no estuvieran al aire libre; pasado ese plazo, una sentencia judicial revocó la orden prohibitiva. La comprobación sorprendente fue que durante el plazo de veda tabáquica se detectó un descenso significativo del número de crisis coronarias, tan importante

como del 40% respecto a las tasas previas. Para reforzar la impresión clínica, dichas tasas volvieron pronto a los niveles de partida cuando se reinstauró el ambiente con humo. En *British Medical Journal*, haciéndose eco de esta prevención dictada por los CDC, Terry Pechacek recuerda la rápida hipercoagulabilidad que el humo del tabaco condiciona, de manera que su riesgo no es simplemente acumulativo, sino inminente.

XVI

Nuevamente en el capítulo de **lucha contra el tabaquismo**, deben subrayarse los desarrollos más recientes que vienen a añadirse a recursos ya clásicos como la terapia sustitutiva con nicotina y la aplicación del psicotropo bupropión. Su modesto éxito ha incentivado la búsqueda de nuevos procedimientos, entre los que es objeto redundante de comentario la aplicación de una **vacuna antitabáquica**, en la que el mecanismo de acción esperado estriba en la interferencia con el tránsito de nicotina al cerebro, a través de la barrera hematoencefálica. Se espera que su salida al mercado no se retrase más allá de dos o tres años.

Junto a esta vacuna se inscriben otros dos nuevos y al parecer valiosos fármacos:

—*rimonabant*, que ejerce un efecto bloqueador de los receptores para cannabinoides en cerebro, anteriormente citado, y

—*vareniciclina*, que actúa como agonista de receptores nicotínicos al mismo nivel.

XVII

En un instructivo artículo de Costa et al., apareció en *Annu. Rev. Med.*, se estudian en detalle los **polimorfismos de la enzima paraoxonasa (PON1)** como generadores de desequilibrios que afectan a la sensibilidad a pesticidas organofosforados, al metabolismo de fármacos y también tienen repercusión sobre la aterogénesis.

En este último sentido, debe señalarse que esta enzima hidrolásica, que en el suero va

asociada a lipoproteínas de alta densidad (HDL), tiene como papel fisiológico proteger a las LDL de modificaciones oxidativas. Es sabido que la oxidación de estas lipoproteínas conlleva efectos nocivos al ejercer una acción quimiotáctica positiva sobre los macrófagos, facilitando la formación de células espumosas que son básicas en la placa ateromatosa.

Los polimorfismos estructurales de base genética de PON1 determinan su eficiencia intrínseca y también su nivel plasmático y tisular, haciendo a su portador más o menor proclive a la aterogénesis. Pero aparte este control genético, es lo cierto que también existen circunstancias ambientales influyentes, y una de ellas es el consumo de tabaco. Según han demostrado entre otros Nishio y James, el humo del cigarrillo inhibe la actividad de la paraoxonasa plasmática, un efecto que en experiencias in vitro se ve antagonizado por el glutatión reducido, N-acetilcisteína y 2-mercaptopurina, lo que sugiere que los tioles libres son centrales en los efectos inhibitorios.

En conclusión, el tabaco facilita la aterogénesis a través de una vía metabólica hasta ahora no bien ponderada: la reducción de paraoxonasa y la promoción de LDL oxidadas.

26

* * *

Este conjunto de datos, obtenido a partir de recientes comunicaciones que nos ha sido posible recoger pacientemente, en modo alguno agota el tema; son sólo una pequeña aunque expresiva muestra de los estudios llevados a cabo en el último lustro, que a buen seguro serán ampliados por investigaciones ulteriores.

Por lo mismo, podemos explicarnos que las medidas de lucha antitabáquica se vayan incrementando, y el fumador se sienta acosado por un cerco que cada vez se estrecha más en su torno. Sirva de ejemplo que en marzo de 2004, el gobierno de la República de Irlanda ha prohibido el consumo de tabaco en todos los locales públicos, incluyendo *pubs*, bares y restaurantes, con gran alarma de los parroquianos para los que era un auténtico rito tomar su pinta de cerveza bien acompañada por la inhalación de los humos del tóxico. En California han llegado a más: veto para fumar en playas y paseos marítimos, por tanto en aglomeraciones de público al aire libre. Por su parte, recientemente la Asamblea General de la Organización Mundial de la Salud ha patrocinado un Congreso Internacional de Lucha contra el Tabaco, en el que se dictaron medidas estrictas tendentes a defender los derechos de la ciudadanía no fumadora a un ambiente sin humo. Pero la historia sigue...

* * *

Este trabajo está dedicado a la memoria del Dr. Montilla Bono, quien estoy seguro se mostraría de acuerdo con las observaciones que aquí se incluyen, ya que siempre se declaró decidido opositor al hábito tabáquico. ◀

J. Sillero E. de Cañete, Médico Internista.
Miembro de la Asociación Española de Médicos Escritores.
