

## CAPÍTULO 2

### **EL TABAQUISMO COMO UNA ENFERMEDAD CRÓNICA. EL TABAQUISMO COMO UNA DROGODEPENDENCIA. PATOLOGÍA ASOCIADA AL CONSUMO DE TABACO (EXCEPTO EPOC)**

#### **1. EL TABAQUISMO COMO ENFERMEDAD CRÓNICA**

El tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica, perteneciente al grupo de las adicciones, y catalogada por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association (1994)<sup>1</sup>. En esta categoría se incluye la dependencia nicotínica y el síndrome de abstinencia provocado por la falta de nicotina. Han sido excluidos del mismo el abuso de la nicotina, pues los problemas psicosociales con significación clínica por abuso de nicotina son raros, así como la intoxicación nicotínica. El tabaquismo se diagnostica por la presencia, durante 12 meses, de tres o más de los siete criterios propuestos por la clasificación de enfermedades mentales<sup>1</sup> (Tabla 1).

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) o de la Organización Mundial de la Salud para todas las enfermedades lo incluye en el apartado F17 con la denominación “Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo del tabaco”.

El tabaco es, por lo tanto, un medio para que el fumador tome nicotina y se proporcione el beneficio de los efectos de ésta y evite lo desagradable del síndrome de abstinencia; lo que plenamente encaja en el concepto de droga, pudiéndolo definir como dependencia. La Organización Mundial de la Salud define a la dependencia de sustancias como “un patrón de conducta en el que el empleo de un agente psicoactivo determinado recibe una prioridad notablemente más elevada sobre las otras conductas que antes tenían un valor mucho más elevado”, es decir, que la sustancia pasa a tomar el control de la conducta<sup>2</sup>.

La nicotina cumple todos los criterios que una sustancia debe presentar para ser considerada psicoactiva. El consumo es más prolongado en el tiempo o en mayor cantidad de lo que inicialmente fue previsto; existe el deseo de abandonar el consumo e incluso se ha intentado en varias ocasiones el dejarlo previamente; empleo a diario de mucho tiempo en procesos relacionados con el consumo de la sustancia, incluso limitando las actividades diarias, mantenimiento del consumo aún cuando se conozcan ya efectos nocivos por la misma; progresiva aparición de tolerancia y; el desencadenamiento del síndrome de abstinencia al

intentar dejarlo<sup>3</sup>. Por lo tanto la nicotina es una droga psicoactiva, generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas.

La nicotina es capaz de producir gradualmente alteraciones en la función cerebral en respuesta a períodos prolongados de exposición. Estas alteraciones cerebrales se convierten en constantes. Los cambios persisten en el tiempo al interrumpir la administración de la sustancia. Tanto la tolerancia como la reducción de los efectos de la droga requieren la administración repetida o el aumento de dosis para mantener los mismos efectos. Dentro de los efectos neurobiológicos del tabaco se destaca el efecto de la nicotina sobre la vía mesolímbica, la más relacionada con la adicción nicotínica. Los cuerpos neuronales de esta vía se localizan en el área tegmental ventral y proyectan sus axones hacia el núcleo accumbens, en el que se diferencian dos zonas; la periférica y el núcleo. Ésta última está implicada en el proceso de la adicción. La nicotina, por lo tanto, liberaría dopamina en el núcleo central del accumbens, al activar los receptores de la vía<sup>3-5</sup>. En la fase de abstinencia nicotínica se produce un déficit de dopamina a nivel del núcleo accumbens. Todo lo anterior habla a favor de la participación del sistema dopaminérgico en la generación de dependencia. Por otra parte, la vía amigdalina del sistema noradrenérgico también participa en el proceso de adicción nicotínica, al activar la nicotina la síntesis de noradrenalina. El sistema glutaminérgico, cuyo mecanismo de acción es por la vía dopaminérgica a través de los aminoácidos excitadores, también desempeña un papel en el proceso de la adicción, al ser activados por la nicotina<sup>3</sup>. La historia natural de la adicción es la de un trastorno crónico recidivante.

Por lo tanto, la nicotina genera dependencia, considerada como enfermedad crónica, y ser dependiente es aquello de lo que no es fácil prescindir. Podríamos definir la dependencia como un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos neurobiológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia<sup>5</sup>. Lo característico de toda dependencia es la existencia de una compulsión (sensación subjetiva relativamente objetivable) a seguir tomando la sustancia de forma crónica o continuada. La dependencia es un fenómeno que presenta una enorme variabilidad interindividual, pero no es un fenómeno de todo o nada sino que es un síndrome que presenta diversos grados. Al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, una sustancia sea autoadministrada, se le denomina potencial de reforzamiento; las sustancias con un alto poder reforzador son muy adictivas. Una sustancia es muy adictiva si muchas personas que entran en contacto con ella quedan enganchadas, pero por otra parte, también, una sustancia es muy adictiva, si quienes se convierten en

dependientes de ella, sean muchos o pocos, quedan muy enganchados<sup>5</sup>. Una dependencia es, por lo tanto, un trastorno conductual crónico, y para que una persona pueda abandonar esta enfermedad crónica, lo primero que debe pasar es que la persona considere el que es necesario dejarlo. Todo abandono de una dependencia implica en primer lugar la desintoxicación, que es en la que el paciente deja de consumir la sustancia objeto de la dependencia y permanece sin experimentar el síndrome de abstinencia. Ahora bien, se tiende a pensar que la dependencia estaría solucionada sólo una vez que el problema del síndrome de abstinencia esté solventado. Esto no es así del todo, pues en el tratamiento de una dependencia también es importante la deshabitación. En él, el paciente debe efectuar un aprendizaje de estrategias que le permitan enfrentarse, con probabilidad de éxito, a los factores que tenderían a condicionar un nuevo consumo. Estos dos procesos, el de desintoxicación y el de deshabitación, se realizan simultánea o consecutivamente<sup>5</sup>.

## **2. EL TABAQUISMO COMO DROGODEPENDENCIA**

El concepto de tabaquismo ha sufrido una evolución. En los años 60 el consumo de tabaco era considerado como un hábito, en los 70 se planteó como una dependencia. A mediados de los 80 se reconoce a la nicotina como una sustancia poderosamente adictiva, avanzándose en los noventa en la clínica del fumador. Ya hemos comentado anteriormente que el hecho de fumar encaja plenamente en el concepto de droga. La consideración del tabaco como droga ha tenido lugar en los últimos 15 años. La Organización Mundial de la Salud reconoció ya en 1984 al tabaco como una adicción capaz de causar daños físicos y como un problema de salud pública, por lo que la nicotina es considerada como una droga psicoactiva<sup>6</sup>. Actualmente la capacidad de la nicotina de generar dependencia está fuera de toda duda y universalmente admitida, por lo tanto el consumo de tabaco se asocia a una dependencia física o farmacológica, pero también a otras consecuencias adictivas relacionadas con el comportamiento del individuo y con factores de tipo social (dependencia psicológica). Así, existen fumadores que, aún consumiendo muchos menos cigarrillos al día e incluso sin inhalar el humo, por consiguiente absorbiendo muy poca cantidad de nicotina, presentan una gran dependencia de tipo conductual y poca dependencia física. Como estos, todo aquel que desee dejar de fumar, debe afrontar, además de su dependencia física, el problema psicológico de tener que desprenderse de unas pautas de conducta profundamente arraigadas por su empleo durante multitud de ocasiones. Ello les induce una conducta automática, asociada a diversos

actos cotidianos (hábito); muy especialmente si los efectos farmacológicos de dicha conducta han podido incluso ayudarle a resolver algunas situaciones.

Podemos, por lo tanto decir, que la nicotina induce tres tipos de dependencia: farmacológica o física, psicológica o gestual y social<sup>7, 8</sup>.

### **2.1. Dependencia farmacológica o física**

Tras su inhalación la nicotina tarda de siete a ocho segundos en llegar al cerebro y producir dos tipos de efectos farmacológicos en función de la dosis y del nivel de cada individuo en cuestión: efectos estimulantes, sedantes o ambos simultáneamente. El fumador adapta su patrón de inhalación de nicotina en cuanto a frecuencia, profundidad de las caladas y tiempo de retención del humo, en función de sus propias características y del efecto que pretenda provocarse en cada circunstancia. Estas variaciones del patrón de fumar producen distintas concentraciones de nicotina en sangre lo que da diferentes niveles de oferta de la nicotina al organismo y diferentes efectos en su acción.

Para conseguir tales efectos, la nicotina estimula receptores cerebrales los cuales se van adaptando y habituando a unos niveles de dicha sustancia e incluso a los cambios que se producen entre el día y la noche. La disminución de la cantidad que hay en sangre hace que se estimulen los receptores reclamando la necesidad de fumar. A lo largo del tiempo se asocia un fenómeno de tolerancia por lo que hay que incrementar la dosis hasta un nivel de consumo diario que mantiene un número de cigarrillos más o menos constante con un máximo y un mínimo.

Cuando el fumador deja de fumar durante un tiempo comenzará a tener una serie de síntomas que son los que causan el síndrome de abstinencia (tabla 2). La dependencia física puede medirse mediante el cuestionario de Fagerström, la puntuación obtenida nos dará información sobre la dependencia física del individuo que suele correlacionarse bastante bien con la intensidad del síndrome de abstinencia.

### **2.2. Dependencia psicológica**

El establecimiento de este tipo de dependencia depende fundamentalmente de la configuración de la personalidad de cada fumador. Conocemos los factores por los que el fumador comenzó con el consumo de tabaco, que suelen ser bastante generalizables, siendo el entorno (amigos, familiares,...) y el aspecto social (la imitación de la conducta adulta, la presión de grupo y gregarismo que implica el grupo adolescente) uno de los fundamentos. Otro estaría en las características de la personalidad en la adolescencia; la inseguridad, la

búsqueda de una autoimagen,...; todo ello agravado por la publicidad, que ejerce una presión importante, sobre todo en esta edad, que se encuentran en plena organización de la personalidad.

Los factores de mantenimiento en el consumo del tabaco ya no son tan estandarizables. Hay fumadores que no pueden concebir una relación interpersonal sin el cigarrillo “mediador”, otros son incapaces de tomar una decisión sin el cigarrillo “decisorio”, hay quienes precisan del cigarrillo “controlador” para moderar sus diferentes estados de ánimo. Existe el cigarrillo “compañía” para dominar los estados de soledad, además del cigarrillo “premio” y “castigo”, según proceda, que son el colofón diario para gratificar o penalizar los éxitos o fracasos diarios. Por último tenemos el cigarrillo diario asociado a situaciones de tipo gustativo: con el café, después de comer, con una copa, etc. En estas situaciones fuman casi todos los fumadores, la diferencia individual, estriba en el grado de mayor o menor importancia que para el fumador tiene cada cigarrillo.

Debemos considerar también el hecho de la conducta repetitiva del hábito de fumar. Un fumador repite el gesto de fumar a lo largo de su vida millones de veces lo que ocasiona una conducta automática circunscrita al rito y movimientos relacionados con la acción de fumar, y asociado a su vez también, de forma automática, a diferentes situaciones como son hablar por teléfono, terminar el trabajo, situación de descanso, etc. Son elementos inductores a la repetición y permanencia del acto de fumar la supresión de efectos negativos (refuerzo negativo) que el fumador pueda tener (evitar lo desagradable que la falta de cigarrillos produce), y la búsqueda de efectos placenteros (refuerzo positivo), de sosiego, de seguridad, de todo fumador.

### **2.3. Dependencia social**

El hecho de que fumar se haya considerado, y por desgracia todavía se considera en algunos ámbitos, un acto socialmente aceptado e incluso valorado positivamente, no solo induce al individuo a iniciarse en esta adicción sino que además llega a convertirse en el instrumento para iniciar una conversación, allanar el acercamiento entre dos personas, e incluso llegar a convertirse, erróneamente, en un gesto de amistad o solidaridad.

El fumador, por lo tanto, fuma para proporcionarse el beneficio de sus efectos y evitar la sintomatología desagradable de la falta de nicotina en el organismo. Lo anterior, como ya hemos indicado se denomina síndrome de abstinencia (Tabla 2), que es un cortejo de síntomas que se producen por la supresión durante horas del aporte de nicotina. Los síntomas

comienzan a las 6 – 12 horas de dejar de fumar, alcanzan su mayor intensidad alrededor del décimo quinto día al vigésimo día y pueden durar hasta ocho semanas. Prácticamente todos los síntomas son debidos a la falta de nicotina. Además del *craving* (deseo imperioso de fumar) los síntomas más constantes son ansiedad, irritabilidad, impaciencia, inquietud y dificultad de concentración. También son comunes el aumento del apetito, insomnio y somnolencia, trastornos intestinales, cefalea y dolor faríngeo.

Objetivamente se observa que tras la supresión de la nicotina existen cambios en el electroencefalograma como la disminución de la actividad característica del despertar y aumento de la somnolencia y de despertares incompletos. En horas se detecta una disminución en el rendimiento, o en tareas que exigen concentración o coordinación psicomotora, y aumenta la hostilidad. También observamos una disminución de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial, de la concentración de adrenalina y cortisol, así como de la función tiroidea y del temblor. Se metaboliza menos, baja la temperatura corporal y aumenta el flujo sanguíneo periférico<sup>3</sup>.

La intensidad del síndrome de abstinencia nicotínica depende del tiempo transcurrido desde la última dosis de nicotina, del nivel de ingesta antes de dejar el hábito y de la severidad de la dependencia. Sin embargo, al igual que ocurre con otras drogas, la intensidad varía notablemente entre las personas. Algo a tener en cuenta es que aquellas personas con historia de depresión pueden presentar un brote.

### **3. PATOLOGÍA ASOCIADA AL CONSUMO DE TABACO**

El tabaco (*Nicotiana tabacum*) es una de las cuarenta especies que tiene el género nicotiana, quien a su vez tiene cuatro variedades: Brasiliensis, Havanensis, Virgínica y Purpúrea. De cada uno de estas variedades, así como del modo de cultivo, forma de curado y fermentación y del proceso industrial de fabricación, dependen los diferentes tipos de tabaco<sup>9</sup>. Todavía en el momento actual no ha podido ser confeccionada la relación completa de componentes originarios en la planta, y los que se forman y transforman en el proceso de la combustión durante el acto de fumar.

Más de 57.000 informes han examinado la relación entre tabaquismo y enfermedad. Se puede decir, por lo tanto, que el tabaquismo representa la mayor causa de enfermedades jamás investigada antes en la historia de la investigación biomédica. En la mayoría de los países los

efectos del tabaco han sido estudiados con respecto a los cigarrillos manufacturados, pero también es importante decir que los efectos también se producen por consumir otras labores. Aproximadamente 4500 sustancias, la mayor parte de ellas tóxicas para la salud, han sido descritas en el humo del tabaco. Los efectos del tabaco son múltiples y afectan a numerosos órganos de nuestra economía (tabla 3). Ahora bien, las sustancias del tabaco con una mayor importancia desde el punto de vista sanitario son la nicotina, el monóxido de carbono, carcinógenos (alquitrán) y sustancias oxidantes<sup>10</sup>.

### **Nicotina**

La nicotina es la responsable, como ya hemos visto en epígrafes anteriores por su acción cerebral, de la dependencia, es decir, es la droga que te engancha, pero además tiene otros efectos sobre el organismo como son la sensación de placer, excitación, mejora de la concentración y disminución de la ansiedad. Por otro lado aumenta las concentraciones de la hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotropa, cortisol, incrementa el metabolismo graso y el gasto energético. A nivel del sistema cardiovascular produce un incremento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción cutánea y disminución de la temperatura corporal. En el aparato digestivo se producen por la nicotina náuseas, vómitos, diarreas e hipersalivación.

### **Monóxido de carbono**

La concentración de monóxido de carbono (CO) en el humo del tabaco depende del tipo de labor utilizada (los cigarrillos desprenden más CO que los puros), de la temperatura y rapidez de la combustión y del grado de contaminación atmosférica. El fumador expone sus alvéolos a 400 ppm de CO en cada pipada. Esta cantidad de CO entra en contacto con la hemoglobina produciéndose carboxihemoglobina, que es la responsable de una gran parte de la patología asociada al consumo de tabaco, sobre todo la que afecta a la pared vascular, por la disminución de la cantidad de oxígeno transportado por la sangre y una mayor dificultad a que éste sea cedido a los tejidos, favoreciendo la hipoxia tisular. A través del CO se producen cambios fibróticos de la pared vascular por el efecto de la carboxihemoglobina que produce necrosis y degeneración hidrópica de las miofibrillas de la capa muscular de las arterias. Otros efectos atribuidos al CO son la alteración de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa; formación de radicales libres en la fase de reoxigenación y degradación de ácidos grasos y desmielinización reversible del sistema nervioso central por peroxigenación. Por otra parte los efectos clínicos de la exposición crónica a niveles elevados de carboxihemoglobina

podrían favorecer episodios coronarios agudos o incluso descompensar enfermedades respiratorias crónicas<sup>10</sup>.

### **Alquitrán (sustancias carcinógenas)**

Las sustancias contenidas en el humo del tabaco implicadas en el origen y desarrollo de procesos neoplásicos se conocen como carcinógenos. La carcinogénesis química es un proceso secuencial en el que se distinguen al menos dos fases bien diferenciadas: iniciación y promoción. Dependiendo en que fase de la carcinogénesis actúe la sustancia química habrá carcinógenos iniciadores y promotores. Los iniciadores provocan un daño permanente en el aparato genético celular, dando a la célula expresión neoplásica. La iniciación es un proceso rápido, irreversible y con memoria, actuando directamente sobre el ADN nuclear y mitocondrial, dañando su estructura o modificando su expresión. Los promotores o provocadores favorecen el desarrollo neoplásico de las células iniciadas, pero *per se* no son carcinógenos. Más de cuarenta (tabla 4) sustancias presentes en el humo del tabaco están consideradas como carcinógenos, y están contenidas en el alquitrán de la fase de partícula del humo del tabaco. Las que son consideradas más potentes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas específicas del tabaco.

### **Radicales libres, oxidantes**

La producción de radicales libres se incluye dentro del conjunto de mecanismos celulares inespecíficos encaminados a defender el organismo de cualquier agresión física, química, proliferación tumoral, etc. Existen además mecanismos antioxidantes que actúan impidiendo la formación de radicales libres o, por el contrario, se unen a los radicales libres ya constituidos, bloqueándolos. Aquí podríamos citar la superóxido dismutasa, el glutatión reducido, la catalasa o sistemas no enzimáticos, como es el caso de la vitamina E, vitamina C o provitamina A. Los macrófagos alveolares generan radicales libres pero por otro lado también ejercen una acción antioxidante y de esta forma son capaces de proteger al pulmón del daño mediado por esos radicales. Otras células como son las propias de la mucosa respiratoria, los neutrófilos y los eosinófilos también son causantes de radicales libres.

Independientemente del origen de los radicales libres su producción provoca broncoconstricción o hiperreactividad en las vías aéreas, siendo el anión superóxido, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y el radical hidroxilo los de mayor toxicidad. En los fumadores los datos de mayor interés son que los macrófagos alveolares producen mayor cantidad de superóxido y agua oxigenada, se encuentran en un mayor grado de activación, presentan un mayor grado de enzimas

antioxidantes, ácido ascórbico, y a lo anterior, se asocia una disminución de sistemas antioxidantes extracelulares. Por lo tanto, se puede decir, que en los fumadores existe un aumento de radicales libres, con aumento concomitante de antioxidantes intracelulares y disminución de algunos de los extracelulares<sup>10</sup>.

A continuación se expondrán de forma algo más detallada aquellas enfermedades relacionadas con el tabaquismo:

### **3.1. Tabaco y enfermedades respiratorias.**

El efecto del tabaco se desarrolla tanto a nivel de vías aéreas alvéolos y capilares, así como en los mecanismos de defensa pulmonar. Por lo tanto existen diferentes enfermedades pulmonares que se encuentran relacionadas con el tabaco. No desarrollaremos aquí la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por ser motivo de discusión en otro capítulo de este libro.

#### *3.1.1. Efectos patogénico-fisiológicos del humo del tabaco.*

En el lavado broncoalveolar de fumadores se ha encontrado un incremento en el número de neutrófilos y macrófagos alveolares así como un descenso en la actividad de las alfa-1-proteasas, y una liberación de elastasas, lo que ha sido asociado con la respuesta inflamatoria que produce el tabaco. Los cambios que se producen en la respuesta inmune incluyen una disminución en la formación de anticuerpos, fagocitosis y destrucción intracelular. También se ha encontrado una disminución en la respuesta de los macrófagos alveolares a las linfoquinas y al factor inhibidor de la migración. Otras anomalías encontradas son la elevación de los niveles de C<sub>5</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub> inhibidor, proteína C reactiva e IgE y descenso de los niveles de IgG, IgM e IgA<sup>11</sup>. Los cambios estructurales asociados con el hábito de fumar afectan primero a la pequeña vía aérea y posteriormente, al continuar fumando, acaban afectando a las vías aéreas largas y al parénquima. Se produce un incremento en la producción de moco bronquial, alteración y destrucción de los cilios y por lo tanto del aclaramiento mucociliar, alteraciones en la permeabilidad de los vasos y el epitelio y eventualmente alteración de la función pulmonar. Si se continúa fumando ya se produce obstrucción bronquial progresiva, destrucción de las paredes alveolares y dilatación de los espacios alveolares distales<sup>12</sup>.

Los cambios patogénicos incluyen estrechamiento de la íntima de los vasos, inflamación y fibrosis peribronquial y cambios estructurales en las células epiteliales. Asimismo, se ha documentado un trastorno en el crecimiento y desarrollo pulmonar<sup>11, 12</sup>.

Numerosos estudios demuestran que los fumadores presentan más frecuentemente sintomatología respiratoria como tos, expectoración, disnea de esfuerzo y sibilantes. Parece ser que existe una relación evidente y directa entre el alquitrán de los cigarrillos y la aparición de este tipo de sintomatología, mostrando un alto valor predictivo.

### *3.1.2. Asma y tabaco*

Aunque no existe una clara evidencia de que fumar sea un factor determinante en la aparición del asma, diferentes datos experimentales parecen coincidir en que la exposición al humo del tabaco facilita la sensibilización a los alérgenos, empeora la evolución del asma y actúa sinérgicamente con la sensibilización a inhalantes para inducir un deterioro acelerado de la función pulmonar a lo largo de la vida<sup>12</sup>. También se ha comprobado que el hábito tabáquico se asocia con una disminución en la eficiencia del tratamiento farmacológico del asma, concretamente de los esteroides inhalados, probablemente porque interfiere con sus efectos inflamatorios<sup>13</sup>. Se precisa, por lo tanto, conocer adecuadamente las características del consumo de tabaco en asmáticos y utilizar el consejo médico en ellos de forma sistemática<sup>14</sup>.

### *3.3.1. Tabaquismo e infecciones respiratorias<sup>12</sup>*

En fumadores activos también se ha podido demostrar que existe un aumento del riesgo de padecer infecciones respiratorias bajas. Según el Informe Anual de Salud de la OMS del año 1999 se ha demostrado que el fumar causa el 12% de todas las muertes por tuberculosis en China. Los fumadores de más de 20 cigarrillos al día tienen el doble de tasa de mortalidad que los tuberculosos que no fuman, y esto se podría explicar porque el daño pulmonar que produce el tabaco ofrecería un caldo propicio para la infección tuberculosa. Los fumadores presentan un mayor riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad que los no fumadores. Esta relación estaría determinada de forma directa por el número de cigarrillos fumados al día y con el tiempo que se lleve fumando, a mayor número de cigarrillos y a mayor tiempo fumando más riesgo de neumonía.

Con los argumentos anteriores podemos concluir que el fumador presenta una mayor vulnerabilidad para las infecciones del tracto respiratorio inferior.

### *3.1.4. Tabaquismo y cáncer de pulmón*

La asociación entre el humo del tabaco y el cáncer de pulmón está actualmente aceptada de forma general, existiendo evidencias tanto epidemiológicas, anatomopatológicas, experimentales, genéticas y bioquímicas<sup>12, 13</sup>.

### *Consideraciones epidemiológicas*

Existe un indudable aumento durante el siglo XX del cáncer de pulmón cuando a principios del siglo pasado, prácticamente su aparición era despreciable, constituía una rareza. Desde principios de siglo, se han realizado numerosos trabajos epidemiológicos buscando asociación con diferentes factores etiológicos y fundamentalmente con el hábito de fumar. Estos estudios tomaron especial auge a partir de 1950 con los trabajos de Müller en 1939 y de Schairer y Schöniger mostrando que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón eran fumadores. En 1964 el informe del *Surgeon General* estableció que en comparación con los no fumadores, el riesgo de cáncer bronquial en los fumadores moderados era de 9 a 10 veces más, y el de los grandes fumadores de hasta 20 veces más. En un informe posterior del mismo organismo, se establece que el humo del tabaco es la causa más importante de cáncer de pulmón.

Otros trabajos interesantes son los que durante más de 20 años han relacionado el hábito de fumar y la mortalidad por cáncer de pulmón entre los médicos británicos en comparación con la población general. Durante este tiempo la mitad de los médicos han dejado de ser fumadores, descendiendo la mortalidad por cáncer de pulmón.

Actualmente conocemos que el tabaco es el responsable de hasta el 90% de los carcinomas broncogénicos, incluyendo un 20% de los que ocurren en personas no fumadoras. En la actualidad ha quedado confirmado que el riesgo de padecer cáncer de pulmón en fumadores moderados es de 4 a 10 veces más, y en grandes fumadores de 15 a 30 veces más que los no fumadores. En un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 6071 hombres de más de 45 años, el carcinoma de pulmón se observó en el 4% de los que habían fumado 40 años o más, pero en ninguno de los 805 no fumadores. En otro trabajo donde se estudiaron 2668 pacientes con cáncer de pulmón se muestra que solo el 5% eran no fumadores.

En el caso de los exfumadores, aunque el riesgo relativo nunca llega a ser como el de los que nunca han fumado, es destacable que comienza a disminuir de forma exponencial desde el primer año una vez dejado. Se equipararía con los no fumadores en 12 a 15 años.

El riesgo de carcinoma de pulmón aumenta en proporción directa con el número de cigarrillos fumados. Así se ha estimado que fumadores de 40 cigarrillos o más tienen el doble de riesgo que los que fuman 20 cigarrillos al día o menos. También se ha sugerido que los que inhalan

el humo profundamente tienen mayor riesgo que aquellos que no inhalan el humo. Aunque existen discrepancias entre los autores los que utilizan puros y pipa tienen menor riesgo que los fumadores de cigarrillos. También se ha establecido un riesgo mayor en los que comenzaron a fumar a edades más tempranas, estimándose este riesgo en 4 veces más para los que comenzaron a fumar antes de los 15 años.

En cuanto a los fumadores pasivos en los diversos estudios realizados se observa su potencial como inductor de carcinoma broncogénico. De forma global se ha establecido un riesgo de 1,5 veces más en los fumadores pasivos de padecer cáncer de pulmón. Aumentando éste en estudios realizados en el ámbito laboral hasta 2,2 veces.

#### *Evidencias anatomopatológicas*

Desde los años cincuenta ya se estableció que en el epitelio bronquial de los fumadores se producen alteraciones. Estas alteraciones consisten en la pérdida de la morfología epitelial normal, con desaparición de los cilios e hiperplasia epitelial acompañada de atipias citológicas. Es de resaltar que lo anterior nunca se ha visto en no fumadores. En los grandes fumadores el grado de afectación es mayor y más extenso, revirtiendo paulatinamente en los exfumadores. En fumadores seguidos durante décadas (de los 50, 60 y 70) se observó un menor grado de atipias con el tiempo, pero se pudo atribuir este fenómeno a la utilización sistemática de filtros en los cigarrillos.

#### *Evidencias genéticas.*

Se sabe que los procesos que conducen al carcinoma broncogénico se inician con la exposición a diferentes carcinógenos del humo del tabaco. Estos carcinógenos pueden alterar la expresión de diferentes genes humanos. Estos a su vez pueden causar cambios moleculares que originan que la célula pueda dividirse sin control causando alteraciones neoplásicas. En las células normales existen unos genes, denominados protooncogenes, que tienen un papel destacado en el crecimiento y desarrollo celular a través de la codificación de diversas proteínas. Cuando se produce la activación de los anteriores pasan a denominarse oncogenes, debido a lo cual las proteínas que deben controlar el crecimiento celular en lugar de frenarlo lo estimulan, lo que supone la transformación del genotipo celular de benigno a maligno. Si sólo se requiere la mutación de un alelo para dar lugar a un genotipo maligno se denominan oncogenes dominantes, mientras que si se requiere la alteración de dos alelos se denominan antioncogenes o genes supresores. La transformación maligna se produce cuando se pierde el control de la expresión genética, ya sea por activación de los oncogenes y/o por la

inactivación de los genes supresores. Las mutaciones de estos últimos genes son la base de la predisposición hereditaria al carcinoma broncogénico, ya que algunas personas heredan una sola copia de este gen supresor que a lo largo de su vida puede sufrir mutación. Se ha sugerido que familiares directos de pacientes con cáncer de pulmón tienen un riesgo de 3 a 5 veces superior de padecer cáncer de pulmón que las personas sin antecedentes familiares, riesgo que aumenta mucho si además son fumadores.

### *Factores autocrinos*

Recientemente se ha demostrado que la nicotina a las dosis habituales es capaz de inhibir la función de los receptores opiodes, que actúan suprimiendo el crecimiento tumoral de manera autocrina. La presencia de estos receptores explicaría el porque los fumadores autorregulan el número de cigarrillos diarios para obtener el mismo nivel de nicotina.

La reducción de la esperanza de vida por el cáncer de pulmón en los fumadores es proporcional al número de cigarrillos fumados habitualmente durante un periodo continuo de 30 a 40 años; así fumando 10 cigarrillos al día se reduce la esperanza de vida en 2 ó 3 años, mientras que fumando 40 cigarrillos al día se reduce entre 8 y 10 años. Según la Agencia Ambiental de los Estados Unidos, por medio del tabaco se incrementa el riesgo de los cuatro tipos histológicos principales como son el epidermoide, el de células pequeñas, el de células grandes y el adenocarcinoma, esto es más pronunciado cuanto antes se empiece y disminuye con el tiempo al abandonarlo. El cáncer de pulmón es el principal responsable de los fallecimientos por tumor en los varones no habiéndose detectado todavía los efectos del mismo en las mujeres, aunque ya se observa una tendencia al alza en las mujeres fumadoras. En cuanto a la incidencia, ajustándola a diversos registros poblacionales de nuestro país, oscila entre el 38,7 y el 65,5 /100.000 habitantes para varones y entre 2 y 5,1 /100.000 habitantes para mujeres.

### *3.1.5. Relación del tabaquismo con otras enfermedades respiratorias<sup>12</sup>*

Existen evidencias de que el tabaquismo es un factor predisponente importante en el neumotórax espontáneo. En algunos trabajos se ha observado que en un 69 a un 86% de los pacientes con neumotórax espontáneo existía el antecedente de hábito tabáquico. Se estima que el tabaquismo aumenta el riesgo de padecer neumotórax unas 22 veces en los hombres y 9 en las mujeres.

El tabaco ha sido implicado en la génesis del neumotórax por el efecto deletéreo del humo sobre la mucosa bronquial y el espacio alveolo-intersticial que produce una reacción inflamatoria crónica y se suma a los mecanismos patogénicos conocidos del neumotórax espontáneo.

El tabaquismo es un dato epidemiológico constante en la histiocitosis X, encontrándose en un 96 a un 100% de los pacientes. La fibrosis intraluminal y la tendencia de los granulomas a asentar en zonas peribronquiolares inducen a pensar en la existencia de una estrecha relación entre la histiocitosis y la reacción inflamatoria del tracto respiratorio propia del humo del tabaco. Es precisamente en las formas clínicas difusas o sistémicas, que cursan con una alteración universal en la respuesta inmune o inflamatoria, en las que el consumo de tabaco por un mecanismo no aclarado, parece ser un factor importante en la patogenia de la enfermedad. Es, por lo tanto, la supresión del hábito una medida esencial para la evolución de la enfermedad evitando así la mayor incidencia de cáncer de pulmón de los que no lo abandonan.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica de origen desconocido, y en la que se ha podido observar que la proporción de fumadores entre los diagnosticados de la misma se sitúa entorno al 10%, muy por debajo del hábito tabáquico habitual en España. Se sugiere que el tabaco podría actuar como un modulador en las enfermedades pulmonares que están mediadas o dependen de mecanismos inmunes de base celular. Aun así el curso de la enfermedad no difiere entre fumadores y no fumadores, pese al aparente efecto protector del tabaco en la sarcoidosis. Por el contrario el tener que incorporar oxigenoterapia domiciliaria al tratamiento de la sarcoidosis se plantea mucho antes en los fumadores que en los no fumadores por lo que también debe recomendarse la supresión del hábito tabáquico una vez establecido el diagnóstico de la enfermedad.

La neumonía intersticial descamativa, en la que aparecen gran cantidad de macrófagos intraalveolares, parece muy ligada al consumo de tabaco y su evolución es buena.

Otras enfermedades respiratorias que han sido relacionadas con el tabaquismo son la hemorragia, la enfermedad pulmonar metastásica, la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, la asbestosis y la artritis reumatoide<sup>13</sup>.

### **3.2. Tabaco y enfermedad cardiovascular.**

Existen evidencias científicas para afirmar que el humo del tabaco aumenta de forma significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un trabajo de seguimiento durante 25 años en 7 países (USA, Finlandia, Países Bajos, Italia, Croacia, Serbia, Grecia y Japón) con

16 cohortes de hombres en edades comprendidas entre los 40 y 59 años, se observó un incremento del riesgo de muerte en fumadores con una relación dosis dependiente. El 57,7% de los sujetos que fumaban 30 cigarrillos al día o más, murieron, comparado con el 36,3% de muertes en los no fumadores<sup>15</sup>. En un estudio británico de seguimiento durante 40 años se observó que el riesgo de los fumadores de desarrollar enfermedad cardiovascular era el doble que el de los no fumadores. Los datos en hombres y en mujeres difieren ligeramente, pero en ambos casos se subraya su importancia, apreciándose un mayor efecto dañino sobre el miocardio quizá por una mayor sensibilidad al efecto del tabaco en las mujeres. Esto también se ha demostrado en el *Nurse Health Study* realizado en USA en donde se observaba que el riesgo de enfermedad cardiovascular era superior en mujeres que en hombres<sup>13, 15</sup>. Podemos decir, por lo tanto, que el riesgo de enfermedad cardiovascular en fumadores es de 2 a 4 veces mayor que el observado en no fumadores<sup>13</sup>. Un dato que resaltar es que si se deja el consumo de tabaco el riesgo de muerte desciende a partir del segundo o tercer año, siendo este riesgo igual al de un no fumador a los 10 años de dejar el hábito. Por otro lado, este descenso del riesgo es mayor, equiparándose en 3 ó 4 años al no fumador, en el caso del infarto de miocardio.

El infarto de miocardio sobreviene en parte por la disminución del flujo sanguíneo al músculo cardíaco. Este descenso ocurre por el estrechamiento de los vasos debido a la arterioesclerosis, que tiene mayores posibilidades de progresar en fumadores. Otros vasos que se afectan son los cerebrales y los de las extremidades, estando relacionado el hábito de fumar con otras enfermedades vasculares periféricas. La tromboangiítis obliterante, enfermedad que afecta a los pequeños vasos, sólo se observa prácticamente en los fumadores.

El consumo de tabaco produce un incremento en sangre de neutrófilos lo que aumentaría, por aumento de su liberación, las elastasas y radicales libres en los vasos por lo que se facilitaría la arterioesclerosis por lesión endotelial directa<sup>13</sup>. También existirá un incremento de los monocitos lo que aumentará su adherencia a la pared endotelial, transformándose estos en macrófagos migrando al espacio endotelial y captando colesterol lo que iniciará la formación de la placa de ateroma. Implicado en esto último se encuentra el incremento de músculo liso debido a la liberación por parte de las plaquetas del factor de crecimiento, que es de las primeras alteraciones en la formación de la arterioesclerosis. El humo del tabaco, por diversos efectos, produce un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y un descenso en la lipoproteínas de alta densidad (HDL). El incremento de la relación LDL/HDL es un importante factor predictivo de riesgo cardiovascular. Los radicales libres inician la oxidación del LDL que son captados por los macrófagos contribuyendo a la aterogénesis<sup>12</sup>. Es conocido

igualmente el efecto de lesión de la pared arterial producida por el humo del tabaco, sumándose así las acciones descritas de las lipoproteínas, a una lesión endotelial directa con cambios histológicos. Lo anterior produce, en la función endotelial, un aumento de la permeabilidad y de la reactividad de la pared. Es de resaltar, igualmente, el efecto del humo del tabaco sobre el miocardio, produciendo cambios estructurales y funcionales<sup>13</sup>.

### **3.3. Tabaco y otros cánceres.**

Durante largo tiempo se han relacionado diversos cánceres de cabeza y cuello con el consumo de tabaco. Un hombre que fuma tiene 27 veces más de posibilidades de desarrollar un cáncer oral y 12 veces más de presentar un cáncer de laringe. Parte de esta explicación se produce por la mutación del gen p53 que es más frecuente en personas con carcinomas de cuello y cabeza<sup>15</sup>.

En el mundo occidental el tabaco es el principal responsable del tumor de vejiga urinaria, cuyo riesgo de padecerlo es de 2 a 3 veces más frecuente en fumadores que en los no fumadores. Recientemente se ha observado un aumento del riesgo de padecer cáncer de útero en mujeres fumadoras, sobre todo si el consumo supera los 40 cigarrillos al día. Existen datos de asociación entre cáncer de mama y consumo de tabaco<sup>15</sup>.

Ser fumador explicaría hasta el 30% de los cánceres de páncreas, por efecto de los carcinógenos del tabaco a través de la vía hematógena. También se ha relacionado el fumar con la posibilidad de presentar cáncer de colon, que sería del doble en fumadores que en no fumadores<sup>15</sup>.

### **3.4. Tabaco y diabetes.**

El paciente diabético si fuma, multiplica por 4 a 11 veces el riesgo de presentar enfermedad arterioesclerótica, y presenta mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética y el doble de mortalidad que un paciente diabético no fumador. Existe además un deterioro en la acción de la insulina lo que produce el desarrollo de un “síndrome de resistencia a la insulina”. Se ha encontrado igualmente que fumar más de 25 cigarrillos al día aumenta al doble el riesgo de padecer diabetes no insulino-dependiente<sup>15</sup>.

### **3.5. Tabaco y tiroides.**

En mujeres con hipotiroidismo, se ha observado que el ser fumadora aumenta las posibilidades de exacerbación de la enfermedad, pues el tabaco disminuye la secreción de las

hormonas tiroideas bloqueando su acción. Incluso se ha relacionado el fumar con la oftalmopatía de Graves, forma severa de hipotiroidismo con repercusión ocular<sup>15</sup>, que es siete veces más frecuente en fumadores y cursa de forma más grave.

### **3.6. Tabaco y osteoporosis.**

Existe una fuerte evidencia científica de que el fumar produce una disminución de la densidad ósea, perdiendo hueso más rápido que los no fumadores<sup>15</sup>, y aumentando el riesgo de fracturas óseas.

### **3.7. Tabaco y enfermedad oral.**

El uso del tabaco está unido a una extensa gama de cambios no malignos, precancerosos y malignos de la cavidad oral. Se han asociado la leucoplasia (seis veces más frecuente en los fumadores), estomatitis por nicotina, la enfermedad periodontal que es más severa en fumadores, aumento en la producción de caries, disminución del olfato y del gusto, halitosis y tinción dental.

### **3.7. Tabaco y reproducción.**

Se ha observado que la mujer fumadora presenta una menopausia precoz, y el hombre un deterioro del funcionamiento sexual, impotencia y alteración en la formación del esperma. En efecto, se ha podido observar que por el efecto vasoconstrictor de la nicotina y la enfermedad arterioesclerótica existe un deterioro en el proceso vascular de la erección, espermatogénesis, y en la producción de hormonas masculinas.

Se ha especulado muchas veces con que el fumar cigarros puros podría ser no tan dañino como fumar cigarrillos. El fumador de cigarros puros normalmente fuma distinto a un fumador de cigarrillos, pues en general, inhala menos el humo y probablemente el total de lo fumado sea menor. En este sentido, la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, en un exhaustivo trabajo, no encuentra diferencias importantes en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón entre fumadores de cigarrillos y cigarros, aunque en estos últimos la probabilidad es menor, pero aún así es nueve veces mayor que en los no fumadores<sup>15</sup>.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. Am J Psychiatric 1996; 153 (10 Suppl): 1 – 31.

2. Edwards NB, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems: A shortened version of a WHO memorandum. *Br J Addict* 1982; 77: 3.
3. Alonso Viteri S. Efectos neurobiológicos de la nicotina. En: SEPAR. Manual de Tabaquismo. Solano, Jiménez Ruiz CA (eds). Masson S.A. 2002; 47-61.
4. Watkins SS, Foob GF, Maarkou A. Neural mechanism underlying nicotine addiction: Acute positive reinforcement and withdrawal. *Nic Tob Res* 2000; 2: 19- 37.
5. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En; Flórez V et al editores. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson S.A., 1997; 565 – 571.
6. Granda JI, Perelló O, Viteri S, Cisneros C, Flórez S, Álvarez-Sala R, Álvarez-Sala JL, Solano S, Almonacid C, Jiménez Ruiz CA, de Miguel J, Steen B. Tratamiento Psicológico de tabaquismo. En: Actualizaciones sobre el tratamiento del tabaquismo. Documento Técnico de Salud nº 60. Madrid; BOCM, 2000: 35 – 44.
7. Ayesta J. Farmacología de la nicotina. En: CA Jiménez Ruiz Editor. Aproximación al tabaquismo en España. *Nicorette* 1997. 57 – 65.
8. Marín Tuyá D, González Quintana J. El tabaquismo como drogodependencia. En: E. Becoña Editor. Libro blanco sobre tabaquismo en España. Glosa S.L. Barcelona España 1998. 89 – 110.
9. Burns D. Cigarettes and cigarette Smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12: 631 – 642.
10. Ramos Casado ML, Ruiz Albi T, Fernández Jorge MA. Composición del humo del tabaco. En: SEPAR. Manual de Tabaquismo. Solano, Jiménez Ruiz (eds). Masson S.A. 2002; 35 – 46.
11. Patel DR, Homnick DN. Pulmonary effects of smoking. *Adolesc Med* 2000; 11: 567 – 577.
12. Granda Orive JI. Patología pulmonar asociada al consumo de tabaco. En: Jiménez Ruiz CA y López García-Aranda V. Tabaco corazón y pulmón. Riesgos cardiovasculares y pulmonares del consumo de tabaco. Madrid, Edicomplet 2001, módulo II: 9 – 20.
13. Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, Buendía García MJ. Patología atribuible al tabaquismo. En: SEPAR. Manual de Tabaquismo. Solano, Jiménez Ruiz CA (eds). Masson S.A. 2002; 77 – 99.
14. Granda Orive JI, Escobar JA, Gutiérrez T, Albiach JMM, Sáez R, Rodero A, Gallego V, Peña T, Herrera A. Smoking – Related attitudes, characteristics, and opinions in a group of young men with asthma. *Mil Med* 2001; 166 (11):959 – 65.
15. Tobacco free initiative. Health impact. [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/).

TABLA 1: Criterios de dependencia a la nicotina propuestos por la clasificación de enfermedades mentales DSM – IV.

1. Tolerancia: que implica la disminución del efecto obtenido con una dosis constante de la droga, lo que hace que se incremente progresivamente la dosis para obtener el grado de satisfacción deseado
2. Privación: que implica la aparición de un síndrome de abstinencia ante la falta de la droga.
3. Fumar una cantidad mayor, o por un período de tiempo mayor que el que se desea.
4. Tener un deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir la cantidad que se fuma.
5. Utilizar considerables períodos de tiempo obteniendo o usando tabaco.
6. Rechazar o despreciar oportunidades sociales y de trabajo por fumar.
7. Continuar fumando aun a sabiendas del daño que ocasiona a la salud.

TABLA 2: Síntomas y signos del síndrome de abstinencia.

<b>Manifestaciones Subjetivas</b>
Aumento de la tensión
Irritabilidad y agresividad
Nerviosismo, intranquilidad
Depresión
Aumento del apetito
<i>Craving</i> (deseo imperioso de fumar)
<b>Manifestaciones Objetivas</b>
Cambios en el EEG
Disminución de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial.
Aumento de la circulación periférica
Disminución de la adrenalina, noradrenalina y cortisol en orina.
Trastornos del sueño
Aumento del peso
Disminución de la capacidad de vigilancia, de atención, de memoria y de conducción

TABLA 3: Efectos del tabaquismo sobre la salud.

<b>SISTEMA</b>	<b>EFFECTOS A CORTO PLAZO</b>	<b>EFFECTOS A LARGO PLAZO</b>
----------------	-------------------------------	-------------------------------

Circulatorio	<p>↑ frecuencia cardiaca</p> <p>↑ tensión arterial</p> <p>Vértigo</p> <p>↓ Temperatura</p> <p>Vasoconstricción</p> <p>↓ O2 en sangre</p> <p>↑ Depósito de colesterol, ácidos grasos en los vasos</p>	<p>Estrechamientos de los vasos en cerebro, corazón, etc.</p> <p>Aumento de enfermedades coronarias</p> <p>Presencia de enfermedades vasculares periféricas</p> <p>Arterioesclerosis</p>
Respiratorio	<p>Parálisis y destrucción de los cilios</p> <p>Favorece las sensibilizaciones</p> <p>↑ de tos y enfermedades infecciosas</p> <p>Irritación de ojos y garganta</p>	<p>↑ Cáncer de pulmón</p> <p>↑ Enfisema</p> <p>↑ Bronquitis crónica</p> <p>↑ Disnea</p> <p>↑ Tos e infecciones respiratorias</p>
Digestivo	<p>↑ acidez de estómago</p> <p>↓ Sensación de apetito</p> <p>Mal aliento</p>	<p>↑ Frecuencia úlceras pépticas</p> <p>↑ Frecuencia de cáncer de boca, esófago y páncreas</p>
Nervioso	Reduce la actividad cerebral	↑ Frecuencia de ictus
Urinario		↑ Frecuencia de cáncer de vejiga y riñón
Efectos cosméticos		<p>↑ envejecimiento de la piel</p> <p>Coloración gris-amarilla</p> <p>Tinción dedos y dientes</p>
Reproductor		<p>↓ Fertilidad</p> <p>↓ Peso al nacer</p> <p>Complicaciones del parto</p> <p>Cáncer de útero</p>

Extraído de [www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)

TABLA 4: Carcinógenos del humo del tabaco

A) Fase de partícula:

\* Carcinógeno per se

- Nitroso-nor-nicotina
- Polonio – 210
- Níquel
- Cadmio
- Arsénico

\* Cocarcinógenos

- 9 metil-carbazol
- Catecoles
- Fenoles

\* Iniciador

- Benzo (a) pireno
- Benzo (a) flúor anteno
- 5 metil – criseno
- Dibenzo (a h) antraceno
- Benzo (j) flúor anteno
- Dibenzo (a h) pireno
- Dibenzo acridina

B) Fase de gas:

\* Carcinógeno per se

- Dimetil-nitrosamina
- Dietil-nitrosamina
- Etil-metil-nitrosamina
- Nitropirrolidina

\* Iniciador tumoral

Uretano

\* Cocarcinógeno

- Formaldehído