

V.- MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

V.1.- Generalidades de la epidemiología del tabaquismo

El consumo de cigarrillos ha sido considerado como la causa individual más importante de morbilidad prevenible y muerte prematura ^(1, 2, 15). Fumar es una de las adicciones más comunes de los tiempos modernos. Las personas fuman por varias razones, algunas fuman para divertirse o reforzarse socialmente y otras para aliviar el estrés. Para muchos jóvenes, fumar generalmente comienza por razones psicológicas, como el tabaquismo de los padres, la curiosidad, la rebeldía y la afirmación de la independencia. Una vez que se vuelve regular, las propiedades farmacológicas de la nicotina son una gran influencia en la persistencia del hábito ^(5, 16).

El tabaquismo está considerado el factor de riesgo modificable más importante para la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión y los carcinomas que se originan en la nasofaringe, los bronquios, etc. Enfermedades que tienen un deterioro en el equilibrio entre el crecimiento celular y la muerte celular y juntas, son las principales causas de morbilidad y mortalidad en la sociedad actual. A menos que se reviertan los patrones de tabaquismo actuales, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, para la década 2020-2030, el tabaco será responsable de 10 millones de muertes por año, con 70% de ellas en los países en desarrollo ^(1, 17).

De los más de 4000 compuestos que tiene el humo del cigarrillo al menos 200 son tóxicos y 80 carcinógenos conocidos o sospechosos, además de grandes cantidades de oxidantes y radicales libres que inducen estrés oxidativo, daño pulmonar oxidativo y apoptosis. Se ha estimado que se pierde un promedio de 7 minutos de vida por cada cigarrillo fumado, aproximadamente el tiempo necesario para fumarlo. Una persona que comienza a fumar a la edad de 15 años tiene un promedio de 8 años de

longevidad reducida, y una que comienza después de los 25 años enfrenta una reducción promedio de 4 años ⁽¹⁸⁾.

La enfermedad cardíaca coronaria, el cáncer y diversas enfermedades respiratorias representan la mayoría del exceso de mortalidad relacionado con el tabaquismo. Los fumadores tienen un riesgo 16 veces mayor de adquirir cáncer de pulmón, un riesgo 12 veces mayor de adquirir EPOC y un riesgo 2 veces mayor de tener un infarto de miocardio en comparación con los no fumadores ^(19, 20).

V.2.- Toxicocinética del humo

La combustión del tabaco origina dos corrientes:

- Una corriente principal mediante maniobra de aspiración que el fumador dirige hacia su propio aparato respiratorio, pasando de la cavidad oral directamente a los pulmones.
- Una corriente secundaria o lateral que se produce al consumirse espontáneamente el cigarrillo, que es la que inhala el fumador pasivo

La absorción de los componentes va a depender del pH y de la solubilidad, así los elementos más solubles se absorberán en vías aéreas superiores y los de baja solubilidad se absorberán a nivel alveolar. Una vez absorbidos pasan a circulación ejerciendo su efecto en cerebro y tejidos periféricos. Muchas de estas sustancias no permanecen como tales en el organismo, sino que forman metabolitos o sustancias intermedias que reaccionan con otros componentes del propio organismo o componentes externos ⁽²⁾.

V.2.1.- Nicotina

Es la responsable de la adicción al tabaco. La mayoría de los cigarrillos del mercado contienen 10 mg o más de nicotina, de la cual se inhala entre 1 y 2 mg/cigarrillo. Es el alcaloide más importante (90 – 95 % del total de

alcaloides). En el humo de los cigarrillos está principalmente en forma de sales ácidas (en el humo de los puros se encuentra en forma de sales básicas), por lo que su absorción a nivel bucal es mínima; de ahí la necesidad del fumador de hacer inhalaciones profundas para absorber la nicotina a nivel pulmonar, arrastrando consigo todas las sustancias tóxicas presentes en el humo. Del pulmón, a través de la circulación pulmonar, pasa a circulación arterial, por lo que accede al cerebro muy rápidamente, en un plazo de 9-10 segundos. Posteriormente se distribuye vía sanguínea por otros tejidos, como pulmón o hígado ^(2, 4).

El 90 % de la nicotina presente en circulación sistémica está libre en el plasma lo que facilita el transporte hacia el interior de las células y su unión a receptores específicos. La metabolización ocurre mayoritariamente en el hígado a través del citocromo P-450, formándose metabolitos sin capacidad adictiva: cotinina y nicotina 1'-N-óxido. La excreción de estos metabolitos, así como de la nicotina no metabolizada (entre un 5 y un 10 %) se produce principalmente a través del riñón, dependiendo del pH de la orina (a pH ácido se favorece la eliminación) ⁽²⁾.

Otras vías de eliminación son la saliva, el sudor, la leche materna y a través de la placenta. A nivel cerebral una parte de la nicotina se transforma en metabolitos intermedios (como nornicotina) que pueden ser neurotóxicos, y actuar sobre los receptores colinérgicos nicotínicos en el SNC. Recientes investigaciones en ratas han demostrado que la nornicotina tiene efectos estimulantes en el aparato locomotor y refuerza los efectos de la nicotina ^(2, 3).

Efectos de la Nicotina:

Inmediatamente después de la absorción, la nicotina va a producir una activación de las glándulas adrenales y una descarga de adrenalina que

produce estimulación corporal y descarga súbita de glucosa, aumento de la presión arterial, la respiración y el ritmo cardíaco. Además, su potencial adictivo también se debe a que produce liberación de dopamina en las regiones del cerebro que controlan las sensaciones de placer y bienestar; hay que tener en cuenta que la nicotina crea tolerancia. En contraposición, dependiendo de la dosis de nicotina inhalada y del nivel de estimulación del sistema nervioso, la nicotina puede producir efecto sedante. Algunos estudios ya han demostrado que a nivel neuronal la nicotina de los cigarrillos reduce la formación de neuronas en los fumadores, y la abstinencia de nicotina se acompaña de deterioro cognitivo ⁽²⁾.

V.2.2.- Monóxido de carbono

En los cigarrillos representa entre el 1,9 y el 6,3 % del humo, y en el humo de los puros está entre el 9,7 y el 12,7%. Se produce en aquellas combustiones incompletas. De forma natural, en el catabolismo de la hemoglobina se forma CO, capaz de saturar el 0,4 – 0,7% de la hemoglobina del cuerpo; este porcentaje puede subir hasta el 2% por el CO inhalado del medio urbano, y en fumadores puede llegar hasta el 6%. Su mecanismo de acción se basa en su extraordinaria afinidad por la hemoglobina, que es hasta 270 veces superior a la del O₂, por lo que lo desplaza, formando carboxihemoglobina (COHb), que bloquea el transporte de oxígeno a los tejidos e impide la función respiratoria ^(2, 4).

En un fumador de 20 cigarrillos/día la concentración aproximada de COHb es de un 5%. El transporte plasmático de CO parece ser el principal factor de fijación en los tejidos, especialmente en el sistema citocromooxidasa mitocondrial, responsable de la sintomatología debida a la alteración de la respiración celular. Otros mecanismos fisiopatológicos de toxicidad atribuibles al CO son:

- Alteración de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa,

- Formación de radicales libres en la fase de reoxigenación,
- Degradación de ácidos grasos,
- Desmielinización reversible del sistema nervioso central por peroxigenación.

Los efectos tóxicos producidos se deben principalmente a la hipoxia tisular y a la lesión tisular directa del propio gas. La toxicidad puede verse incrementada por numerosos factores, como disminución de la presión barométrica, incremento de la ventilación alveolar, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, anemia, hipovolemia, un incremento de la producción de CO endógeno, etc ⁽²⁾.

V.2.3.- Gases irritantes y sustancias cancerígenas

Detienen el movimiento ciliar en las células de la mucosa bronquial, lo que impide que actúe el mecanismo de defensa del aparato respiratorio, por lo que junto a estos gases irritantes van a entrar todas las partículas extrañas que arrastre, depositándose en los alvéolos pulmonares. Los principales son: formaldehído, dióxido de nitrógeno NO₂, acroleína, ácido cianhídrico y acetaldehído. Entre los carcinógenos más potentes aislados del humo están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las nitrosaminas ^(1, 2).

Más del 90 % de los HAP inhalados en el humo del tabaco son retenidos en el tracto respiratorio, actuando fundamentalmente como carcinógenos de contacto. Son sustancias que se activan metabólicamente, formando carcinógenos definitivos. Las N-nitrosaminas se forman durante la elaboración del tabaco; son también procarcinógenos, y necesitan activación metabólica, interviniendo el sistema P-450 microsomal, produciendo un carcinógeno definitivo (alquildiazonio). También las aminas aromáticas usan el sistema P-450 para su activación hepática. La β-naftilamina se activa por la acción de la glucuronidasa urinaria. Un derivado de los HAP bien

estudiado es el benzopireno. En algunos tejidos, por la acción de isoenzimas P-450 y epóxido hidrolasas, se transforma en metabolitos reactivos que tienden a unirse covalentemente a zonas nucleófilas del ADN formando aductos. Si estos aductos no se reparan convenientemente mediante mecanismos de defensa del organismo, puede llevar a que en la duplicación del ADN se produzcan errores de copia, dando lugar a mutaciones puntuales que se transmitan a la descendencia celular ⁽²⁾.

El estudio de la toxicidad del tabaco es muy complejo, porque no sólo se estudian los carcinógenos presentes en este humo, sino que además en el organismo se forman metabolitos que también van a ejercer su toxicidad.

La intensidad de los efectos tóxicos va a depender de la cantidad de cigarrillos fumados/día, del número de inhalaciones y de la profundidad de las mismas, del tipo de cigarrillo, así como de la antigüedad del hábito. Es importante considerar no sólo la conducta del fumador, sino también los diferentes patrones de la toxicinética de la nicotina y del resto de los componentes químicos ^(2, 4).

Uno de los efectos tóxicos más importante es el cáncer, que se produce por la exposición a una combinación de cancerígenos potenciales, o bien a la exposición de determinadas sustancias que a pequeñas dosis no son peligrosas pero sí tras acumulación en el organismo. Además de haber una relación directa con el cáncer de pulmón, hay evidencias de la mayor incidencia de otros tipos de cáncer (laringe, esófago, cavidad oral, vejiga y riñón, etc.) en los fumadores. Destacan también en importancia la enfermedad cardiovascular (isquemia coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, arteriosclerosis), y la respiratoria, pudiendo llegar ésta a sus peores consecuencias que es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pasando por bronquitis, asma, etc. ⁽²⁾

V.3.- Efectos del tabaquismo en parámetros hematológicos

Es ampliamente conocido que el tabaco es una de las causas de la denominada policitemia falsa, que ocurre típicamente en varones de edad madura y en especial en quienes fuman con gran intensidad ⁽²⁰⁾. La policitemia es un aumento de la concentración de hematíes en la sangre por encima de lo que corresponde a la edad y al sexo. Generalmente, pero no siempre, también están elevados la hemoglobina y el hematocrito ⁽²¹⁾.

Otro estudio ha señalado que tanto los fumadores y los no fumadores tenían valores casi iguales del recuento total de eritrocitos, pero que si es posible observar valores estadísticamente significativos más grandes, de recuento de eritrocitos en fumadores varones en relación con mujeres fumadoras ⁽²²⁾. También otras investigaciones han descrito que los valores de hemoglobina han sido significativamente mayores en los fumadores que en los no fumadores independientemente del sexo, mientras que no siempre se han hallado diferencias significativas en los valores de hematocrito entre fumadores y no fumadores ^(23, 24).

Otra investigación, que encontró que el hematocrito y los niveles de hemoglobina fueron significativamente más altos en los fumadores, también señalaron que entre los fumadores el recuento de glóbulos rojos se incrementó significativamente a medida que aumentó la intensidad del tabaquismo, o sea que la concentración de hemoglobina y el hematocrito aumentaban significativamente en los que fumaban más de 20 cigarrillos por día ^(24, 25).

Se cree que el aumento en la concentración de hemoglobina está mediado por la exposición al monóxido de carbono y algunos científicos sugieren que el aumento en el nivel de hemoglobina en la sangre de los fumadores podría ser un mecanismo compensatorio. Bien es sabido que el monóxido de

carbono se une a la hemoglobina para formar carboxihemoglobina, una forma inactiva de hemoglobina que no tiene capacidad de transporte de oxígeno. La carboxihemoglobina también desplaza la curva de disociación de hemoglobina al lado izquierdo, lo que resulta en una reducción de su capacidad para ceder el oxígeno a los tejidos. Para compensar esta disminución de la capacidad de suministro de oxígeno, los fumadores mantienen un nivel de hemoglobina más alto que los no fumadores ^(4, 24).

El aumento del número de eritrocitos y valores de hematocrito en hombres fumadores se puede explicar por el hecho de que la hipoxia tisular causada por la mayor creación de carboxihemoglobina conduce a un aumento de la secreción de eritropoyetina, lo que aumenta la eritropoyesis ⁽²⁵⁾. El monóxido de carbono del humo de tabaco también conduce a un aumento en la permeabilidad de los capilares que disminuye el volumen de plasma, que finalmente imita la condición de policitemia, que se caracteriza por una mayor proporción de eritrocitos en el volumen sanguíneo, que se refleja también en un aumento valores de hematocrito ⁽⁴⁾.

El VCM, la HCM y la CHCM son tres índices principales de glóbulos rojos que ayudan a medir el tamaño promedio y la composición de hemoglobina de los glóbulos rojos. En varios estudios realizados se establecieron valores significativamente mayores de VCM y HCM entre los fumadores, mientras que las diferencias en los valores de CHCM y de amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) no fueron significativas entre los fumadores y los no fumadores. El VCM indica el tamaño de un glóbulo rojo y la presencia de glóbulos rojos más pequeños (VCM bajo) o más grandes que el tamaño normal (VCM alto), significa que la persona tiene anemia, los niveles elevados de VCM pueden indicar que los sujetos sufren de anemia megaloblástica, hemolítica, perniciosa o macrocítica generalmente causada por deficiencias de hierro y ácido fólico. El HCM es el peso promedio de la hemoglobina que está presente en el eritrocito, mientras que el CHCM indica

la cantidad de hemoglobina en un volumen específico de glóbulos o células "empacadas" (26).

Algunos estudios han reportado un número significativamente mayor de leucocitos en fumadores de ambos sexos, en relación con los no fumadores y que además, los valores de recuento de leucocitos fueron significativamente desde el punto de vista estadístico, mayores en los fumadores varones (27). El mecanismo exacto de cómo fumar aumenta el número de leucocitos no está totalmente aclarado, la leucocitosis inducida por el tabaquismo tiene varios factores y se puede explicar de diferentes maneras (27, 28). Algunos autores afirman que el aumento en el número de leucocitos puede ser la consecuencia de la liberación inducida por nicotina de catecolaminas y hormonas esteroides del núcleo de la glándula suprarrenal. Se sabe que el aumento en el nivel de ciertas hormonas endógenas, como la epinefrina y el cortisol, da como resultado un aumento en el número de leucocitos (29). Además, el efecto irritante del humo de tabaco en el árbol respiratorio con la inflamación resultante también puede contribuir a aumentar el número de leucocitos. Se estableció que la estimulación inflamatoria del tracto respiratorio induce el aumento de los marcadores inflamatorios en la circulación, especialmente las citocinas, que afectan el número de leucocitos (4, 27, 29).

Se cree que el consumo de tabaco causa una reacción inflamatoria aguda caracterizada por la acumulación de neutrófilos y macrófagos en los bronquiolos membranosos y los alvéolos de los pulmones, lo que lleva a la destrucción de las uniones alveolares peribronquiolares y finalmente a la disfunción pulmonar (4, 29).

Las respuestas mejor caracterizadas de la microcirculación a la inflamación incluyen una función vasomotora reducida, perfusión capilar reducida, adhesión de leucocitos y trombocitos, activación de la cascada de

coagulación y aumento de la trombosis, aumento de la permeabilidad vascular y aumento en la tasa de proliferación de vasos sanguíneos y linfáticos. La respuesta a la inflamación implica la activación de varias células que normalmente circulan en la sangre (leucocitos, plaquetas) o que existen en las paredes de los vasos sanguíneos (células endoteliales) o en el espacio perivascular (células grasas, macrófagos) (27, 30).

La adhesión de leucocitos en el endotelio vascular es una marca registrada de procesos inflamatorios. Los leucocitos están ligados al endotelio y permanecen inertes, después de lo cual pueden migrar al espacio intercelular entre esas mismas células. Todo el proceso de adhesión de leucocitos en las células endoteliales está regulado por activación secuencial de varias familias de moléculas de adhesión, que están situadas en la superficie celular y facilitan la interacción celular, la fijación de las células en la pared de los vasos sanguíneos y su movimiento. Las glicoproteínas de adhesión tipo lecitina, llamadas selectinas, median en el movimiento de los leucocitos, mientras que la adhesión firme y posterior migración del trans endotelio de los leucocitos es mediada por la interacción de integrina (CD11 / CD18, VLA-4) situada en leucocitos y moléculas de adhesión tipo inmunoglobulina en células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1) (27, 31).

También es posible que el aumento del número de leucocitos en sangre periférica en los fumadores sanos esté relacionado con el movimiento celular de otros órganos linfoides en la sangre periférica o que fumar disminuya la capacidad de adhesión de estas células al endotelio de los vasos sanguíneos, lo que conduce al aumento general en el número de células sanguíneas (4). Los informes sobre las variaciones del recuento diferencial relacionado con el tabaquismo no son consistentes. Algunos autores han demostrado un aumento significativo en leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos en fumadores en relación con el grupo control de no fumadores, mientras que otros estudios no han señalado

diferencias significativas en los valores de neutrófilos en fumadores de mediana edad y no fumadores (27, 32, 33).

Se supone que el efecto aterogénico del tabaquismo puede estar parcialmente mediado por los leucocitos. El número de leucocitos representa quizás el biomarcador más útil y simple del daño del endotelio. La presencia de un aumento crónico del número de leucocitos en los fumadores contribuye a la patogénesis de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo, especialmente la enfermedad vascular isquémica, dado que el aumento de la agregación de leucocitos predispone a la oclusión microcirculatoria y al daño vascular. Varios estudios confirmaron que el número de leucocitos representa un predictor independiente de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Un alto número de leucocitos en los fumadores, especialmente en los hombres, puede indicar entonces que tienen un mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en relación con los no fumadores (34, 35).

En relación a las plaquetas, algunos estudios han reportado un menor conteo de plaquetas, un mayor porcentaje de plaquetas reticuladas y una mayor concentración de P-selectina, entre los fumadores, en especial entre las mujeres fumadoras, en comparación con los no fumadores. En contraposición a ello, otros han notificado recuento de plaquetas fueron insignificamente más altos en los fumadores que en los no fumadores (19, 27, 31, 36, 37).

Varios investigadores han estudiado las variaciones de diferentes aspectos de la coagulación en poblaciones que consumen tabaco, observándose por ejemplo tiempos de trombina significativamente más corto en fumadores y que el nivel de trombina dependiente de plaquetas aumenta inmediatamente después del consumo de tabaco y mejora al dejar de fumar (37). Se atribuye que los aumentos en los niveles de nicotina y cotinina inducen un estado

protrombótico en los fumadores a través del aumento de la trombogénesis dependiente de plaquetas. Se han descrito en los fumadores crónicos una tasa absoluta significativamente elevada de fibrinógeno en comparación con los no fumadores y que con dos semanas de abandono del hábito de fumar es posible observar una caída rápida y marcada en la concentración de fibrinógeno en plasma ^(34, 36).

Un estudio que empleó microscopía electrónica de barrido, con el uso de la coagulación turbidimétrica y el ensayo de lisis en plasma, midió la absorbancia máxima y calculó el tiempo de lisis, concluyendo que el dejar de fumar influyó significativamente en la ramificación y densidad de la fibra de fibrina, o sea que dejar de fumar mejora la arquitectura del coágulo de fibrina lo que da como resultado una menor resistencia a la lisis ⁽³⁸⁾. Otras publicaciones concluyeron que fumar además de aumentar el recuento de glóbulos blancos, también eleva los niveles de factor von Willebrand en los hombres, existiendo correlaciones significativas entre estos dos parámetros con el consumo de cigarrillos / día y la duración del tabaquismo, representando ello un mayor riesgo de cardiopatía isquémica ^(18, 29).

Los resultados de estos estudios y la experiencia práctica indican de forma general que el tabaquismo continuo aumenta el recuento de eritrocitos, la concentración de hemoglobina, el hematocrito, el recuento de leucocitos, el VCM y CHCM y estas alteraciones pueden estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis, policitemia, EPOC y/o enfermedades cardiovasculares.