

Jiménez-Ruiz C A, Ruiz-Cobos M^a A, Ramos-Pinedo A, Mejías-Lizancos F. Tabaco y enfermedades respiratorias no tumorales. En: Becoña E (Coord) Libro blanco de prevención del tabaquismo. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998; 43-56.

1. Introducción

Fumar ha sido un acto socialmente bien admitido y considerado como uno de los pequeños «placeres» que hacen agradable la vida cotidiana. Con este planteamiento en los últimos ciento cincuenta años se ha ido creando uno de los mercados económicamente más rentables de la industria actual. Más recientemente, en los cincuenta últimos años, ha quedado demostrada la relación entre tabaco y diversas enfermedades de elevada prevalencia, tales como la enfermedad cardiovascular, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Según datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1992, el 35.9% de los españoles mayores de 16 años de edad son fumadores, el 12.6% son ex-fumadores y el 51.5% no ha fumado nunca. Encuestas nacionales realizadas sobre una muestra de similares características arrojaban cifras de prevalencia de consumo de tabaco más altas. El tabaquismo es la causa evitable más frecuente de muerte prematura en los países desarrollados. En el momento actual, produce alrededor de 3 millones de muertes en el mundo y, de persistir la alta prevalencia tabáquica, este índice de mortalidad se puede disparar en los próximos años.

Así, alrededor de 400.000 americanos mueren al año por enfermedades atribuibles al consumo de tabaco, según un estudio realizado por la *American Cancer Society*, en el que se valoraron las muertes producidas por cualquier causa en los fumadores en relación con

las acaecidas en los no fumadores. En 1990 el tabaco produjo 511.700 muertes en la Comunidad Europea. Más de la mitad de estas ocurrieron en individuos entre 35 y 69 años. En España el tabaco causa 40.000 muertes anuales. La enfermedad cardiovascular, el cáncer de pulmón y la EPOC son el grupo de patologías que más se relaciona con la mortalidad en fumadores.

Centrando el tema en la patología respiratoria y excluyendo el cáncer de pulmón, la EPOC es la de mayor prevalencia y morbimortalidad. La prevalencia de la EPOC está entre el 2.5% y el 3.5% de la población adulta, ascendiendo al 19% en los mayores de 65 años. La EPOC se sitúa en España como la cuarta causa de mortalidad, con una tasa de 33 por 100.000 habitantes, que se eleva a 176 por 100.000 en los mayores de 75 años. El gasto generado por esta enfermedad se ha calculado en 160.000.000 de pesetas al año.

2. Etiopatogenia

El humo del cigarrillo se ha mostrado como el principal causante de síntomas y enfermedades respiratorias. Se distinguen en él dos grandes grupos de componentes: uno, son partículas de un tamaño capaz de alcanzar las porciones más periféricas del pulmón (inferior a 0.4 micras), y otro, sustancias en forma de gas que, lógicamente, también pueden llegar al territorio alveolar.

Los pulmones, por ser los órganos que más directamente reciben las sustancias tóxicas del humo del cigarrillo, son por tanto los más afectados y donde se producen las lesiones anatómicas más floridas. Se han descrito trastornos a cuatro niveles: vías aéreas centrales, vías aéreas periféricas, alvéolos y capilares.

2.1. Lesiones anatómicas de las vías aéreas centrales

A nivel de las vías aéreas centrales, se produce un aumento de las secreciones bronquiales en relación con la hipertrofia del aparato secretor bronquial (hipertrofia de las glándulas submucosas de la tráquea y grandes bronquios y aumento de las células caliciformes secretoras del epitelio bronquial). Igualmente se describen alteraciones a nivel del epitelio ciliado pseudoestratificado. El epitelio traqueobronquial es el responsable del aclaramiento mucoso de las vías aéreas a través del movimiento rítmico de los cilios. El humo del tabaco puede alterar este mecanismo de defensa local del pulmón, provocando una desorganización de la actividad ciliar, dificultando así, la eliminación del moco bronquial y facilitando el acúmulo de secreciones.

Estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado pérdida de los cilios del epitelio de la mucosa, debido al constante estímulo de las sustancias tóxicas del humo del tabaco, que, de mantenerse, podría producir metaplasia escamosa, carcinoma «in situ» y en algunas ocasiones, carcinoma invasivo.

Un mayor consumo de cigarrillos se acompañaría por tanto de mayor cantidad de esputo debido a la hipersecreción bronquial que unido a la reducción del aclaramiento mucociliar favorecería la aparición de sobreinfecciones por virus y bacterias, ya que la hipersecreción bronquial es un buen medio de cultivo de microorganismos.

2.2. Lesiones anatómicas de las vías aéreas periférica

Es en estas vías aéreas de 2 a 3 mm. de diámetro donde más tempranamente se va a producir lesión, ya que la mayor parte de

componentes del humo del tabaco son partículas de poca masa, que alcanzan las porciones más periféricas del árbol traqueobronquial. La irritación que producen los componentes del humo del tabaco, ocasiona inflamación y edema. Igualmente se produce hipertrofia de la musculatura lisa debida al incremento de la reactividad bronquial y al edema inflamatorio de la mucosa tanto a nivel bronquial como bronquiolar. Todo ello conlleva destrucción, distorsión y obliteración, a nivel de la vía aérea de pequeño calibre que dificulta el flujo de aire a través de esta zona de conducción, lo que da lugar a la enfermedad de las pequeñas vías aéreas.

Niewoehner estudió los pulmones de fumadores de más de 40 años de edad que habían muerto por causa no pulmonar y en todos ellos encontró bronquiolitis caracterizada por edema epitelial, metaplasia de células caliciformes e hipertrofia de la capa muscular en fumadores más viejos con respecto a los más jóvenes.

2.3. Lesiones anatómicas de los alvéolos y los capilares

A nivel de los alvéolos, los macrófagos y polimorfonucleares producen elastasa, durante el desarrollo de su función defensiva. La acción proteolítica de estas enzimas es controlada por las antiproteasas elaboradas a nivel hepático y transportadas al alvéolo por la circulación sanguínea.

La llegada al alvéolo de sustancias de naturaleza oxidante contenidas en el humo del tabaco, podría estimular a las células neuroendocrinas situadas en el epitelio bronquial (según determinadas hipótesis). Estas células producen un grupo de neuropéptidos, conocidos como péptidos *bombesin-like*, que pueden estimular, a su vez, la liberación de factores activadores de colonias e interleukina-1 Beta,

aumentando así la producción de células inflamatorias, principalmente neutrófilos y macrófagos. El aumento de células inflamatorias supondría una liberación mayor de elastasa, peróxidos y generación de radicales libres. Los radicales libres y peróxidos producidos por las células inflamatorias junto a las sustancias oxidantes y radicales libres producidos por la combustión del tabaco, son capaces de inactivar a las antiproteasas endógenas. El principal inhibidor de las proteasas, la alfa-1 antitripsina (A1PI) por acción de estas sustancias perdería su eficiencia, debido a la oxidación del átomo de azufre de la metionina situada en la cadena lateral, posición 358. De esta manera, se rompe el equilibrio entre proteasas y antiproteasas en favor de las primeras, dando lugar a la destrucción de los tabiques de tejido conectivo que separan unos alvéolos de otros.

Desde un punto de vista clínico, diversos estudios han conseguido demostrar un aumento de los neutrófilos tanto en sangre circulante como a nivel pulmonar en fumadores, comparados con no fumadores. El lavado broncoalveolar (BAL), técnica exploratoria que permite un conocimiento aproximado de los constituyentes celulares y bioquímicos del alvéolo, ha permitido establecer los cambios inducidos por el tabaco a nivel pulmonar. Así, distintos estudios han demostrado diferencias citológicas y bioquímicas del líquido del lavado broncoalveolar entre fumadores y no fumadores. En la tabla 1 están representados los resultados del estudio citológico de un total de 115 sujetos sanos (36 no fumadores y 79 fumadores) en los que se realizó lavado broncoalveolar. Como se aprecia, se encontraron diferencias significativas entre uno y otro grupo para la mayoría de los parámetros estudiados. Estas diferencias también están presentes cuando se evalúan los constituyentes químicos del líquido del lavado broncoalveolar. Así, en los fumadores se han descrito niveles de Ig A, Ig G, lisozima, ciertos componentes del complemento y fibronectina, más elevados que en no fumadores.

Recientemente, otros investigadores encuentran relación significativa entre los valores espirométricos (FEV1 y FEV1/FVC) y el número de neutrófilos y macrófagos en el líquido del BAL de fumadores sanos.

Las sustancias productoras de radicales libres son capaces, además, de provocar destrucción de células alveolares tipo I, responsables de la producción de colágeno en el intersticio pulmonar, contribuyendo de esta manera a la pérdida de tabiques interalveolares y a la aparición de enfisema. Así, se han encontrado en los pulmones de fumadores, destrucción de los alvéolos peribronquiales y pérdida del lecho vascular periférico, sobre todo en arterias de menos de 300 nm. de diámetro.

3. Patología pulmonar relacionada con el consumo de tabaco

Como consecuencia de las alteraciones producidas a los distintos niveles del sistema respiratorio por el efecto tóxico del tabaco, se pueden producir diferentes cuadros clínicos.

3.1. Enfermedad respiratoria inespecífica crónica

Consiste en la aparición de síntomas respiratorios inespecíficos, tales como tos, expectoración, disnea y sibilancias, de forma prolongada y sin que exista afectación funcional.

Existen estudios transversales que comparan la prevalencia de esta sintomatología en fumadores y no fumadores. Analizando detalladamente

estos estudios se deduce que la prevalencia de este tipo de sintomatología disminuye progresivamente en los grupos de: fumadores (50,3%-31%), ex-fumadores (18,1%-19,2%) y no fumadores (8,4%-17,2%), y se muestran diferencias significativas en cuanto al sexo para los tres grupos, de modo que en cualquiera de ellos, la mujeres tienen más bajas tasas de prevalencia, respecto a esta patología. Estas diferencias encontradas en cuanto al sexo, podrían ser explicadas por motivos hormonales, o incluso por diferentes formas de consumo.

Parece que existe una relación directa entre el contenido en alquitrán de los cigarrillos y la aparición de síntomas respiratorios crónicos, mostrando alto valor predictivo. Así, los jóvenes que consumían tabaco con más alquitrán tenían mayor prevalencia de síntomas y los viejos que habían

TABLA 1

consumido más altas cantidades de alquitrán a lo largo de su vida tenían igualmente mayor prevalencia.

Las lesiones anátomo-patológicas causadas por el humo del tabaco a nivel bronquial, justificarían la mayor prevalencia de síntomas respiratorios inespecíficos crónicos en los fumadores.

Igualmente, se han realizado múltiples estudios longitudinales relacionando la aparición y persistencia de estos síntomas, con el mantenimiento del consumo de tabaco. La conclusión a la que se ha llegado es que los fumadores que abandonan el hábito tienen menos probabilidad de desarrollar sintomatología y de hecho la presentan con menos frecuencia que los que siguen fumando.

La aparición de esta sintomatología no tiene relación directa con el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo.

3.2. Hiperreactividad bronquial

Un estudio realizado por Gerrard en 1980 ponía de manifiesto que en fumadores asintomáticos se requería menos concentración de metacolina para producir broncoconstricción que en no fumadores. Este hecho hablaba de cierto grado de hiperreactividad bronquial en aquellos. Ello podría ser explicado por los estudios morfométricos en el pulmón que realizó Cossio en 1980 que demuestran que la proporción de bronquios estrechos es mayor en fumadores. Este aumento de los bronquios estrechos produciría turbulencias del flujo aéreo con un mayor depósito de partículas tóxicas del humo del tabaco en la mucosa bronquial, lo que unido a los típicos trastornos anátomo-patológicos de los bronquios de los fumadores, y al aumento de la permeabilidad de la mucosa que facilita la penetración de alérgenos, condicionarían el

establecimiento de hiperreactividad bronquial.

Por otro lado, diversos autores han encontrado elevación de Ig E en fumadores que disminuiría después del abandono del consumo. Este hecho ha sido explicado como una reacción inmunológica frente algún componente del tabaco. Este trastorno inmunológico sería otro posible mecanismo de hiperreactividad bronquial en el fumador. En la tabla 2 se explica mediante un esquema sencillo el mecanismo por el que se produce dicha hiperreactividad.

3.3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC se define como un proceso caracterizado por un descenso de los flujos espiratorios que no cambian de manera notable durante un período de varios meses de tratamiento.

Aunque la marcada influencia del tabaco en el desarrollo de la EPOC ha venido apuntándose en la literatura médica desde principios del presente siglo, es en su segunda mitad, especialmente a partir de 1964 con las manifestaciones del Surgeon General cuando queda patente el acuerdo de la comunidad científica en considerar la inhalación de humo del cigarrillo como la principal causa del desarrollo de este síndrome.

El papel del tabaco en la etiología de la EPOC ha sido demostrado tanto epidemiológica como experimentalmente. Las evidencias epidemiológicas fueron las primeras y son las más numerosas, pero la nocividad de la inhalación del humo del tabaco también han sido puestas de manifiesto mediante análisis morfológicos, de laboratorio y experimentales.

TABLA 2

En 1976, Fletcher y colaboradores publican un trabajo ya clásico, que sin lugar a dudas ha sido la mayor contribución para conocer el papel que representan el tabaco, la hipersecreción bronquial y la infección, en el desarrollo de la EPOC. Estos autores encuentran en el seguimiento de 800 individuos durante 8 años dos tipos de comportamientos:

- En un grupo de sujetos, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) disminuyó a lo largo de estos años a un ritmo más rápido de lo previsto por efecto de la edad, es decir, que estaban desarrollando una limitación crónica al flujo aéreo. Todos estos sujetos eran fumadores y fueron denominados fumadores susceptibles al tabaco.
- En otro grupo de sujetos, el FEV1 disminuyó al mismo ritmo que en los no fumadores por el efecto de la edad y no desarrollaron limitación crónica al flujo aéreo. Este grupo estaba formado por individuos no fumadores y el resto de los fumadores considerados como no susceptibles al tabaco.

En el primer grupo, la disminución del FEV1 se correlacionó fuerte y directamente con el número de cigarrillos consumidos (a mayor número de cigarrillos fumados mayor caída del FEV1) y débilmente con la producción de esputo y con el número de episodios de infección bronquial reportados. Este hecho puso de manifiesto que el tabaquismo juega un papel etiológico en el desarrollo de la limitación crónica al flujo aéreo frente a la infección bronquial.

Además, en el primer grupo, aquellos sujetos que dejaron de fumar, aunque no recuperan los valores de FEV1 de partida, si recobraban el ritmo de disminución de FEV1 propio de los no fumadores y de los fumadores no susceptibles, lo que pone de manifiesto la relación causa efecto existente entre el tabaco y la EPOC (tabla 3).

Fletcher concluye, por tanto, que el humo del cigarrillo es el principal causante de la EPOC, aunque no ejerce su acción por igual en todos los individuos, distinguiéndose dos grupos : fumadores susceptibles que desarrollan limitación crónica al flujo aéreo e incapacidad respiratoria, y fumadores no susceptibles en los que la tasa de disminución del FEV1 es normal y en consecuencia no desarrollan limitación crónica al flujo aéreo.

La producción de esputo como parámetro indicador de la secreción bronquial mantiene también una estrecha relación con el hábito tabáquico. Un mayor consumo de cigarrillos se acompaña de una producción de mayor cantidad de esputo. A su vez, los individuos con mayor producción de esputos presentan un mayor número de episodios de infección bronquial, ya que la hipersecreción bronquial sería un buen medio de cultivo para los microorganismos. Por tanto, la infección bronquial en estos pacientes ha de ser considerada una consecuencia de la hipersecreción bronquial, que a su vez esta originada por el tabaco, no obstante ni la hipersecreción bronquial ni la frecuencia de infecciones tienen relación directa con el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo, evaluada por la velocidad de descenso del FEV1. Podríamos pues decir, que los productos inhalados procedentes de la combustión del tabaco, pueden producir dos tipos de alteraciones independientes: limitación crónica al flujo aéreo e hipersecreción bronquial, que pueden también desarrollarse simultáneamente en función de la susceptibilidad de cada sujeto (Figura 1).

En los sujetos no fumadores, la pérdida de función pulmonar anual se estima en aproximadamente 25 ml/año, y en los sujetos fumadores susceptibles a razón de 100 ml/año (Figura 2).

Existen múltiples hipótesis que intentan explicar la mayor susceptibilidad de determinados sujetos fumadores para desarrollar

limita-

FIGURA 1

FIGURA 2

ción al flujo aéreo. Algunas de ellas, sostienen que existe una insuficiente respuesta antioxidante protectora del pulmón que causaría un mayor desequilibrio entre sustancias oxidantes-antioxidantes, que el que produce el tabaco exclusivamente.

Desde que se conoce la importancia del balance oxidantes-antioxidantes, muchas investigaciones han sido dirigidas en este sentido, intentando medir el efecto oxidativo sobre el tejido pulmonar. La medición de alfa-1 antitripsina inactivada ha sido una de las primeras formas de medir los efectos oxidativos que produciría el tabaco sobre el tejido pulmonar en la EPOC, apoyando la teoría que relaciona el desequilibrio elastasa-antiproteasa con el enfisema.

Entre 1960 y 1970 fueron propuestos numerosos tests funcionales para estudiar la pequeña vía aérea, como método para la detección precoz de la EPOC, entre ellos: la pendiente de la fase 3 de la curva de eliminación de nitrógeno, la medición de los flujos mesoespiratorios y la curva F/V con helio, mostrando todos ellos diferencias significativas entre los grupos de fumadores y no fumadores pero no valor predictivo para el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo. El mejor método para la detección precoz de la pérdida de función pulmonar sería la determinación seriada de FEV1 y FEV1/FVC.

La determinación de marcadores biológicos (productos de la degradación de elastina, sustancias secretadas por las células antiinflamatorias), también ha sido utilizada para la detección precoz de la EPOC, pero estos métodos están aún en investigación y no se utilizan de forma habitual.

En 1995 Michael D. Lewitz et al, en un estudio longitudinal realizado con un total de 1.148 sujetos, concluyen que la presencia de eosinofilia en sangre periférica en pacientes con bronquitis crónica debe orientar al

clínico del rápido declinar de la función respiratoria.

Según estudios transversales realizados para conocer la relación entre el valor del FEV1 y el consumo de tabaco se deduce que el número de cigarrillos fumados al día, así como el número de años de fumador son fuertes determinantes del valor del FEV1 en todas las edades. Ha podido ser determinada una pérdida de 7,4 ml. de FEV1 por cada paquete/año en hombres y de 4,4 ml. en mujeres. La capacidad de difusión en no fumadores es significativamente mayor que en fumadores, y en éstos disminuye progresivamente en estrecha relación con el número de cigarrillos consumidos al día. Las mujeres en general tienen una pérdida menor del FEV1 por año que los hombres a pesar de que los patrones de consumo de tabaco sean idénticos.

4. Trastornos respiratorios durante el sueño

Muchos factores han sido relacionados con la fisiopatología de los trastornos respiratorios que se producen durante el sueño. Entre los factores que producen obstrucción de la vía aérea se incluyen: estrechez anatómica, pérdida del tono muscular de la vía aérea y pérdida de reflejos protectores a nivel de la vía aérea superior. El hábito tabáquico también ha sido asociado con ronquidos y trastornos respiratorios durante el sueño, aunque el mecanismo responsable de esta asociación no está determinado todavía. Es posible que la estrechez anatómica que produce la inflamación y el edema como consecuencia del efecto irritante del tabaco juegue un papel importante.

Estudios epidemiológicos han demostrado que existen muchos fumadores entre los pacientes con síndrome de apnea del sueño. Comparando fumadores con no fumadores, los primeros tienen mayor

riesgo de presentar trastornos respiratorios durante el sueño así como de roncar.

5. Referencias bibliográficas

Dockery, D.; Spcizer, F.; Ferris, B. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. *Am. Rev. Respir. Dis* 1988; 137:286-292.

Ettensohn, D.; Jankowski, M.; Redondo, A.; Duncan, P. Bronchoalveolar Lavage in the normal volunteer subject. *Chest*. 1988; 94:281-285.

Fletcher, C.; Peto, R.; Tinker, C. The Natural History of chronic bronchitis and emphysema. An eight year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. New York. Oxford University Press. 1976.

Gerrard, J.; Cockcroft, D.; Mink, J.; Cotton, D.; Poonawala, R.; Dossman, J. Increased non-specific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1980; 122:577-581.

Higgenbottam, T.; Shipley, M.; Clark, T. Lung function and symptoms of cigarette smokers related to tar yield and number of cigarette smoked. *Lancet*. 1980; 1:409-412.

Lange, P.; Groth, S.; Nyobe, J. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur. Respir. J*. 1989; 2:811-816.

Paoletti, P.; Camilli, A.; Holberg, C. Respiratory effects in relation to estimated tar exposure from current and cumulative cigarette consumption. *Chest*. 1985; 88:849-855.

Tashkin, D.; Clark, V.; Simmons, M. The UCLA population study of chronic obstructive respiratory disease VII. Relationship between parenteral smoking and children's lung function. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1984; 129:891-897.

U.S. Department of health and Human Services: The Health consequences of involuntary smoking. A Report of the Surgeon General.

U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service Centers for Disease Control. D.H.H.S. Publication No. (CDC) 87-8398. 1986.

Woolf, C.; Zamel, N. The respiratory effects of regular cigarette smoking in women. A five year prospective study. Chest. 1980; 78:707-713.