

Los riesgos del tabaquismo activo y pasivo*

Jonathan M. Samet, PhD.⁽¹⁾

Las evidencias de los efectos sobre la salud por el tabaquismo, tanto activo como pasivo, y por el uso del tabaco no fumado, han sido fundamentales en el impulso de las iniciativas para controlar su consumo. Este capítulo ofrece un panorama y una introducción a los ahora vastos datos sobre los riesgos del tabaquismo, y abarca los riesgos para los fumadores activos, niños y adultos, junto con los correspondientes a los fumadores pasivos: fetos, infantes, niños y adultos. Todas las personas preocupadas por el control del tabaco necesitan entender estas evidencias, pues representan el empuje principal para emprender las medidas de control del tabaco, y el seguimiento de los casos de las enfermedades que, causadas, constituyen un elemento crítico de vigilancia.

Si bien, es posible encontrar escritos sobre los daños a la salud causados por el consumo de tabaco que datan de los siglos pasados, el conjunto de las evidencias de investigación, que integran los fundamentos de la comprensión actual del tabaco como causa de enfermedad, se remonta a la parte media del siglo XX. Incluso, antes llamaban la atención los informes y los estudios de casos en cuanto al papel probable de fumar y mascar tabaco como causas de cáncer. El aumento de enfermedades en otros tiempos poco comunes, como el cáncer de pulmón y la enfermedad coronaria, se observó por primera vez en el siglo XX y estimuló la realización de estudios clínicos y de patología para determinar si estos incrementos eran "reales" o un artefacto de los cambios en los métodos de detección. Hacia la mitad del siglo, no había duda de que los incrementos eran reales y el foco de la investigación se

desplazó hacia las causas de las nuevas epidemias de "enfermedades crónicas", como el cáncer de pulmón y la enfermedad coronaria.

Tabaquismo: riesgo, percepción y políticas

El tabaquismo constituía una de las causas postuladas de las epidemias, aunque también se consideraban otros posibles factores causales: la contaminación del aire, para el cáncer de pulmón, y las enfermedades pulmonares crónicas, y la dieta, para la enfermedad coronaria. Al iniciar su estudio pionero de casos y de controles de cáncer pulmonar, Doll y Hill en 1950 y Doll, en 1998, valoraron igual el hábito de fumar y la contaminación del aire como causas del padecimiento. El hábito del tabaco no se consideró de manera extendida como causa de la enfermedad obstructiva del pulmón hasta los años cincuenta. Sin embargo, incluso en la década de 1940 hubo evidencias sustanciales que indicaban que fumar provocaba enfermedades y muerte prematura. Clínicos sagaces, como los cirujanos Ochsner y DeBakey (1939), advirtieron la preponderancia de fumadores entre las personas que recibían tratamiento en ciertos padecimientos, entre los que se incluía el cáncer pulmonar, y postularon el papel causal del hábito del cigarro. Con base en el seguimiento de familias que vivían en Baltimore en 1938, Pearl informó que los fumadores no vivían tanto como los no fumadores. En los años treinta y en los cuarenta, científicos nazis realizaron un activo programa de investigación sobre el tabaquismo y la salud, que incluyó estudios epidemiológicos, donde se mostraba el papel

* Esta es una traducción de: Samet JM. The risk of active and passive smoking. En: Slovic P, ed. Smoking: Risk, perception and policy. pp. 3-28, copyright © 2002. Sage Publications, Inc. Publicado con autorización del editor.

(1) Department of Epidemiology, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore (MD), United States of America.

Solicitud de sobretiros: Dr. Jonathan M. Samet. Departamento de Epidemiología, Universidad de Johns Hopkins.
615 North Wolfe St. 6039, Baltimore, Md. 21205, USA.
Correo electrónico: jsamet@phnet.sph.jhu.edu

del tabaco como causa del cáncer de pulmón. Hitler consideró que el hábito de fumar amenazaba la vitalidad del pueblo alemán, y su gobierno llevó a cabo una intensa campaña antitabaco (Proctor, 1995).

Se efectuaron observaciones clave iniciales en estudios epidemiológicos establecidos para examinar patrones de cambio de enfermedades, en particular el aumento del cáncer pulmonar, la enfermedad coronaria y el infarto, así como la enfermedad obstructiva crónica del pulmón, lo que incluye la bronquitis crónica y el enfisema. Estos estudios y sus buenos resultados en el establecimiento del tabaquismo, como causa de múltiples enfermedades, se citan con amplitud como uno de los grandes triunfos de la investigación epidemiológica. La epidemiología integra los métodos científicos para estudiar determinantes de enfermedades en la población. Los estudios epidemiológicos recurren a tres diseños principales: transversal, de casos y controles y de cohorte.

En el diseño transversal, conocido a menudo como encuesta, las observaciones se realizan en un solo punto en el tiempo, y el estado de salud y de la enfermedad se examinan en relación con el hábito de fumar. Este diseño se ha utilizado ampliamente al investigar los efectos del consumo del cigarro en la función pulmonar y los síntomas respiratorios. Por ejemplo, en encuestas sobre enfermedades respiratorias y tabaquismo, se mide la función pulmonar y se examina el nivel de la misma en relación con el tabaquismo presente y pasado.

En un estudio de casos y controles, el tabaquismo de personas que padecen la enfermedad de interés (por ejemplo, cáncer de pulmón) se compara con el tabaquismo de personas apropiadas que no sufren ese mismo mal; con este método, en apariencia indirecto, es factible estimar el riesgo de la enfermedad asociada. Este diseño se empleó en los primeros estudios del cáncer de pulmón, pues se podía poner en práctica de inmediato utilizando hospitales como medio para identificar casos y controles; desde entonces se ha utilizado con amplitud para estudiar otros tipos de cáncer. El diseño de cohorte, implica el seguimiento de fumadores y no fumadores para evaluar la incidencia o mortalidad de diversas enfermedades. En uno de los primeros estudios de cohorte, Doll y Hill (1954) inscribieron a cerca de 40 000 médicos en el Reino Unido y luego proyectaron su mortalidad en relación con el tabaquismo, la cual se estimó periódicamente. El seguimiento se ha mantenido desde 1951, y se han presentado los resultados correspondientes a los primeros 40 años (Doll, Peto, Wheatley, Gray y Sutherland, 1994). Un informe de 1996, del National Cancer Institute (NCI), ofrece un resumen de los resultados de los principales estudios de cohorte recientes de

tabaquismo y enfermedad, que examinan el cambio del riesgo a lo largo del tiempo.

Se han efectuado muchas investigaciones sobresalientes de tabaquismo y enfermedad, como los primeros estudios de casos y controles de cáncer de pulmón (Doll y Hill, 1950; Levin, Golstein y Gerhardt, 1950; Wynder y Graham, 1950) y los grandes estudios de cohorte, que incluyen el estudio de Framingham (Dawber, 1980), el de los médicos británicos (Doll y Hill, 1954) y los de cohorte, iniciados por la American Cancer Society, dos de los cuales incluyen, cada uno, un millón de estadounidenses (NCI, 1997). Estas observaciones iniciales animaron rápidamente estudios de laboratorio complementarios acerca de los mecanismos mediante los cuales el tabaquismo causa enfermedades. El abordaje multidisciplinario en la investigación sobre tabaco ha sido clave para correlacionar el tabaquismo con varias enfermedades; la evidencia observacional ha sido apoyada por la comprensión de los mecanismos mediante los cuales el tabaquismo causa enfermedad. Por ejemplo, a principios de los años cincuenta, Wynder, Graham y Croninger (1953) comprobaron que ocasionaba tumores pintar la piel de ratones con el condensado del humo del cigarro. En combinación con la evidencia epidemiológica emergente sobre tabaquismo y cáncer de pulmón, esta observación resultaba lo bastante contundente para que de ella se desprendiera la drástica respuesta de la industria tabacalera con la que se estableció el Tobacco Industry Research Committee, que luego se convertiría en el Tobacco Research Council.

Hacia finales de los años cincuenta y principios de los sesenta, comités gubernamentales revisaron y evaluaron formalmente la evidencia acumulada, lo que desembocó en conclusiones definitivas durante los primeros años de esa última década. En la Gran Bretaña, un informe del Royal College of Physicians of London concluyó que el tabaquismo es una causa de cáncer de pulmón y de bronquitis, así como un factor contribuyente a la enfermedad coronaria (Scientific Committee on Tobacco and Health, 1962). En los Estados Unidos de América (EUA), el informe de 1964 del Advisory Committee to the Surgeon General (Comité Consultor de Inspección Sanitaria) concluyó que fumar era causa del cáncer de pulmón en hombres, y de bronquitis crónica (U. S. Department of Health, Education, and Welfare [U.S. DHEW], 1964). Por ley, se requería subsecuentemente, y en forma anual, el informe de inspección sanitaria de los EUA y con periodicidad se llegó a nuevas conclusiones con respecto a las enfermedades provocadas por el tabaquismo. El Royal College of Physicians sigue presentando informes periódicos, que, junto con otras síntesis de evidencias que efectúan expertos, confirman ser una

herramienta efectiva para traducir en políticas los resultados de la relación tabaquismo-enfermedad.

El proceso de revisión sistemático en los EUA, que incluye la evaluación de la evidencia y la aplicación de criterios de causalidad, ha originado una serie de conclusiones acerca de las asociaciones causales de fumar en forma activa con las enfermedades específicas, y otros efectos adversos para la salud (cuadro 1.1). Como se manifiesta en el informe de inspección sanitaria de 1964, la revisión de las evidencias procedió en tres niveles secuenciales: (a) valoración de la validez de los informes científicos individuales, (b) dictamen en cuanto a la validez de las interpretaciones y conclusiones a las que llegaron los investigadores y (c) dictámenes necesarios para formular las conclusiones generales. En el informe se comentó la necesidad de evaluar todas las líneas de evidencia relevantes, incluyendo no sólo estudios epidemiológicos sino evidencia clínica, patológica y experimental.

En 1964, el Comité Consultor de Surgeon General emitió criterios para dictaminar la importancia causal de una asociación, en la que se incluyen la consistencia, la intensidad, la especificidad, la relación temporal y la coherencia de tal asociación. La *consistencia* se refiere a la similitud de resultados en estudios independientes que abarquen diferentes poblaciones. La comparabilidad de resultados a través de estudios de diferentes grupos, utilizando distintos métodos, constituye un argumento a favor de la causalidad. Es más probable que las asociaciones más intensas reflejen un enlace causal subyacente, pues la posibilidad de que un sesgo proveniente de factores confusores no controlados u otras fuentes sea responsable se vuelve menos defendible conforme aumenta la *intensidad* de dicha asociación. Debido a que la *especificidad*, que se refiere a una asociación exposición-enfermedad única, no resulta aplicable en la mayor parte de las enfermedades crónicas provocadas por el tabaquismo, este criterio por lo general se ha dejado de lado. Desde luego, el tabaquismo precede a la enfermedad, lo que cumple el criterio que presenta la *relación temporal* característica –esto es, la exposición ocurre antes que la enfermedad. Por último, la *coherencia* se refiere a la cohesión completa de la evidencia, lo que incluye la concordancia de los patrones de tabaquismo de la población con la ocurrencia de enfermedades, y la plausibilidad biológica de la afirmación de que una asociación refleja una relación causal implícita. La valoración de la coherencia implica evaluar todos los datos relevantes, lo que incluye la evidencia experimental, así como la consideración de los mecanismos.

Al exponer estos criterios, el comité de 1964 reconoció que éstos no eran guías rígidas para la interpretación de la evidencia, y comentó sobre la complejidad

de definir el término *causa* respecto de enfermedades complejas multifactoriales. El comité resumió su definición de la manera siguiente: “La palabra *causa* es la única, en el uso general vinculada con asuntos que se consideran en el estudio, y es capaz de transmitir la noción de una relación importante y eficaz, entre un agente y un desorden o enfermedad, asociado con el huésped” (U.S. DHEW, 1964). Los principios establecidos en el informe de inspección sanitaria de 1964 siguen guiando la evaluación de las evidencias acerca del uso del tabaco y la salud, tanto en informes posteriores de inspección sanitaria como en otras instancias.

El tema del tabaquismo pasivo y la salud tiene una historia mucho más breve. Algunos de los primeros estudios epidemiológicos sobre la salud y el humo indirecto o humo del tabaco del ambiente (HTA) salieron a la luz al final de la década de los sesenta (Cameron, 1967; Cameron *et al.*, 1969; Colley and Holland, 1967). Antes de eso, se informaron casos dispersos, los nazis emprendieron una campaña en contra de fumar en público, y un médico alemán, Fritz Lickint, empleó el término *tabaquismo pasivo* en un libro de 1939 acerca del hábito del tabaco (véase Proctor, 1995). En los años sesenta, las investigaciones iniciales se centraron en el tabaquismo de los padres y en enfermedades de vías respiratorias bajas en infantes; de inmediato se emprendieron estudios de la función pulmonar y de los síntomas respiratorios en niños (Samet y Wang, 2000; U. S. Department of Health and Human Services [U.S. DHHS, 1986]. Los primeros estudios importantes sobre el tabaquismo pasivo y el cáncer de pulmón en no fumadores se publicaron en 1981 (Hirayama, 1981; Trichopoulos, Kalandidi, Sparros, y MacMahon, 1981), y por 1986 las evidencias apoyaban la conclusión de que el tabaquismo pasivo es una causa de cáncer de pulmón en no fumadores, conclusión a la que llegaron la International Agency for Research on Cancer (IARC, 1986), la Inspección Sanitaria de los EUA (U. S. DHHS, 1986) y el National Research Council (1986) de ese mismo país. Los dos últimos revisaron también las evidencias relativas a la salud de los niños y el tabaquismo pasivo (cuadro 1.2). Un conjunto de evidencias ahora sustanciales ha continuado identificando enfermedades nuevas y otros efectos adversos del tabaquismo pasivo, incluso el riesgo creciente de la enfermedad coronaria (California Environmental Protection Agency, 1997; Samet y Wang, 2000; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998; World Health Organization, 1999)

Toxicología del humo del tabaco

El humo del tabaco se produce al quemar un material orgánico complejo, el tabaco, junto con varios aditivos

Cuadro 1.1
**CONCLUSIONES DEL INFORME SOBRE ASOCIACIONES CAUSALES
 DEL TABAQUISMO ACTIVO CON ENFERMEDADES ESPECÍFICAS Y OTROS EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA SALUD**

Enfermedad	Afirmación*	Informe de inspección sanitaria
Arteriosclerosis/aneurisma de la aorta	El tabaquismo constituye el factor de riesgo más poderoso predisponente de la enfermedad vascular periférica aterosclerótica. [El tabaquismo es] una causa y el factor de riesgo más importante para la enfermedad vascular periférica aterosclerótica.	1983
		1989
Cáncer de la vejiga	Fumar es una causa del cáncer de la vejiga; la interrupción del hábito reduce el riesgo en casi 50% luego de sólo unos cuantos años, si se compara con los que siguen fumando.	1990 (también IARC, 1986)
Enfermedad cerebrovascular	El tabaquismo es una causa principal de la enfermedad cerebrovascular (embolia), la tercera causa de muerte en los Estados Unidos de América.	1989
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica†	El tabaquismo es la más importante de las causas de la bronquitis crónica en los Estados Unidos de América, y aumenta el riesgo de muerte por esta enfermedad. El tabaquismo es la más importante de las causas de las enfermedades broncopulmonares no neoplásicas crónicas en los Estados Unidos de América. Aumenta de modo considerable el riesgo de morir no sólo por bronquitis crónica, sino también por enfisema pulmonar.	1964
		1967-1979
Enfermedades coronarias	Las evidencias adicionales no sólo confirman el hecho de que los fumadores de cigarro tienen tasas de muerte más altas por enfermedades coronarias, sino que también sugieren cómo el hábito del cigarro puede causar estas muertes. Hay una convergencia creciente de muchos tipos de evidencias relativas al tabaquismo y a la enfermedad coronaria que sugieren insistentemente que es posible que el tabaquismo provoque la muerte por enfermedad coronaria.	1967
Cáncer esofágico	El tabaquismo constituye una causa mayor de cáncer esofágico en los Estados Unidos de América.	1982
Cáncer de riñón	La ocurrencia de tumores malignos de la ...pelvis renal ...se relaciona causalmente con el hábito del cigarro.	IARC, 1986
Cáncer de la laringe	El tabaquismo se asocia causalmente con los cánceres de pulmón, laringe, cavidad oral y esófago, tanto en mujeres como en hombres.	1980
Cáncer de pulmón	El tabaquismo se relaciona causalmente con el cáncer de pulmón en hombres; la magnitud del efecto de fumar cigarrillos sobrepasa por mucho a los demás factores. Los datos para mujeres, aunque menos extensos, apuntan en la misma dirección. Los datos epidemiológicos, patológicos y experimentales adicionales no sólo confirman la conclusión del informe de la Inspección Sanitaria de 1964 en cuanto al cáncer de pulmón en hombres, aunque intensifican la relación causal del tabaquismo con el cáncer de pulmón en mujeres.	1964
		1967
Cáncer oral	Los estudios epidemiológicos indican que fumar es un factor causal importante en el desarrollo del cáncer oral. Fumar cigarro se asocia causalmente con el cáncer en ...cavidad oral ... en mujeres, así como en hombres. Fumar cigarro es una causa mayor de cáncer en la cavidad oral en los Estados Unidos de América.	1979
		1980
		1982
Cáncer pancreático	Fumar cigarro es un factor contribuyente en el desarrollo del cáncer pancreático en los Estados Unidos de América. El término "factor contribuyente" de ningún modo excluye la posibilidad de un papel causal del tabaquismo en los tumores malignos de este órgano. La ocurrencia de tumores malignos del ... páncreas se relaciona causalmente con el hábito del cigarro.	1982
		IARC, 1986
Úlcera péptica	Se confirma la relación entre fumar cigarro y las tasas de muerte por úlcera péptica, en especial la úlcera gástrica. Además, los datos de morbilidad sugieren una relación similar con la prevalencia de enfermedades registradas a partir de esta causa. El hallazgo de un importante exceso de mortalidad relacionado con las dosis-respuesta de úlceras gástricas en japoneses fumadores de cigarro, tanto hombres como mujeres, en un gran estudio prospectivo, y en el contexto de las diferencias genéticas y culturales entre los japoneses y poblaciones occidentales, investigadas con anterioridad, confirma y extiende la asociación entre el hábito del cigarro y la mortalidad por úlcera gástrica.	1967
		1973-1990
Estado de salud disminuido/morbilidad respiratoria	Las relaciones entre tabaquismo y la tos o las flemas son intensas y consistentes, se han documentado ampliamente y se dictaminan como causales. La consideración de las evidencia de muchos estudios diferentes ha llevado a la conclusión de que fumar cigarrillos es de manera arrolladora la causa más importante de tos, expectoración, bronquitis crónica e hipersecreción de moco.	1984
		1984

* Acentuada

† A lo largo de los años, la enfermedad obstructiva crónica pulmonar se ha conocido con diversos nombres: bronquitis crónica, enfermedad obstructiva crónica del pulmón y enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, entre otros

Cuadro 1.2
EFECTOS ADVERSOS DE EXPOSICIÓN AL HUMO DEL TÁBACO

Efecto sobre la salud	Surgeon General 1994*	Surgeon General 1986†	EPA 1992‡	California EPA 1997#	Reino Unido 1998&	Organización Mundial de la Salud 1999*
Prevalencia aumentada de afecciones respiratorias	Si/asociación	Si/asociación	Si/causa	Si/causa	Si/causa	Si/causa
Decremento de la función pulmonar	Si/asociación	Si/asociación	Si/asociación	Si/asociación		Si/causa
Frecuencia aumentada de bronquitis, neumonía	Si/asociación	Si/asociación	Si/asociación	Si/causa		Si/causa
Aumento en la tos crónica y las flemas		Si/asociación				Si/causa
Frecuencia creciente de otitis media		Si/asociación	Si/causa	Si/causa	Si/causa	Si/causa
Severidad creciente de episodios y síntomas de asma		Si/causa	Si/causa		Si/causa	
Factor de riesgo de aparición de asma			Si/asociación	Si/causa		
Factor de riesgo de SIDS (siglas en inglés de síndrome de muerte repentina de infante)				Si/causa	Si/asociación	Si/causa
Factor de riesgo del cáncer de pulmón en adultos		Si/causa	Si/causa	Si/causa	Si/causa	No considerado
Factor de riesgo de enfermedades cardíacas en adultos				Si/causa	Si/causa	Si/asociación

* U. S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América) (1984).

† U. S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América) (1986).

‡ Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, (1992).

Agencia de Protección Ambiental (EPA) de California, Estados Unidos de América (1992)

& Scientific Committee on Tobacco and Health (1998)

* Organización Mundial de la Salud (OMS). (1999)

y papel, a una temperatura elevada, que alcanza casi 1000°C en el carbón que se quema del cigarro (U.S. DHEW, 1964). El humo que se produce, el cual contiene numerosos gases y también partículas, incluye un sinnúmero de componentes tóxicos capaces de provocar daños por inflamación e irritación, sofocación, carcinogénesis y otros mecanismos (cuadro 1.3). Los fumadores activos inhalan el humo de la corriente principal (CP), el humo que se aspira directamente por el extremo del cigarrillo. Los fumadores pasivos inhalan lo que se denomina humo del tabaco del ambiente, mismo que incluye una mezcla principalmente de humo de la corriente secundaria (CS), producto del cigarrillo que arde sin llama y parte de la corriente principal que se exhala. Las concentraciones de los componentes del HTA resultan bastante inferiores que las de la corriente principal que inhala el fumador activo, aunque hay similitudes cualitativas entre el HTA y la corriente principal (Peterson and Stewart, 1970).

Tanto los fumadores activos como los pasivos absorben componentes del humo del tabaco a través de

las vías respiratorias y los alvéolos, y muchos de estos componentes, como el monóxido de carbono, entran después en la circulación y se distribuyen en general. También hay captación directa de componentes como la benzo(a)pirina dentro de las células que cubren las vías respiratorias. Algunos de los cancerígenos se someten a una transformación metabólica en sus formas activas, y cierta evidencia indica ahora que los genes que determinan el metabolismo tal vez afecten la susceptibilidad al humo del tabaco (Nelkin, Mabry y Baylin, 1998). El sistema genitourinario está expuesto a las toxinas del humo del tabaco por la excreción de compuestos en la orina, incluso cancerígenos. El tracto gastrointestinal se expone por el depósito directo del humo en las vías respiratorias superiores, y la remoción desde la tráquea, a través de la glotis hacia el esófago, del moco que contiene humo. No es una sorpresa la constatación de que el tabaquismo sea causa de enfermedades multisistémicas.

Existe una gran cantidad de literatura científica sobre los mecanismos por los cuales el tabaquismo pro-

voca enfermedades. Este conjunto de investigaciones incluye la caracterización de los diversos componentes del humo (cuadro 1.3), algunos con una toxicidad perfectamente establecida, como el cianuro de hidrógeno, la benzo(a)pirina, el monóxido de carbono y óxidos de nitrógeno. Los investigadores han estudiado la toxicidad del tabaco exponiendo, por un lado, a animales tanto al humo como a su condensado, en sistemas de laboratorio celulares y de otro tipo, así como valorando, por otro lado, evidencias de lesiones en fumadores a raíz del consumo del tabaco, mediante el uso de biomarcadores entre los que se cuentan los cambios en tejidos y los niveles de enzimas y citocinas dañadas. Los datos de estos estudios documentan ampliamente la elevada toxicidad del humo del tabaco. Por ejemplo, se han encontrado evidencias de daño permanente en las pequeñas vías respiratorias de los pulmones y en las arterias de jóvenes fumadores en su tercera década de vida (Niewoehner, Kleinerman y Donald, 1974, PDAY Research Group, 1990); además, el fluido de los pulmones de fumadores muestra número aumentado de células inflamatorias y niveles más elevados de señales de lesiones, en comparación con los pulmones de no fumadores (U. S. DHHS, 1990a). Con las nuevas herramientas de la biología molecular y celular, en la actualidad se dispone de evidencias a nivel molecular de los cambios específicos por los cancerígenos del humo del tabaco (Denissenko, Pao, Tang y Pfeifer, 1996; Hussain y Harris, 1998)

Efectos del tabaquismo activo sobre la salud

La Inspección Sanitaria de los Estados Unidos de América (U. S. DHHS, 1990b), el Royal College of Physi-

cians of London (Scientific Committee on Tobacco and Health, 1962), la International Agency for Research on Cancer (1986), el United Kingdom's Scientific Committee on Tobacco and Health (1998) y otros grupos de expertos han identificado asociaciones causales del tabaquismo con diversas enfermedades, y otros efectos adversos (cuadro 1.1). Es posible agrupar estas asociaciones en las categorías generales de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y efectos adversos en la reproducción. En cada una de estas asociaciones, la evidencia es extensa y se revisó ampliamente en los principales informes. Otros informes recientes, que proporcionan recopilaciones valiosas de datos epidemiológicos y otros, incluyen monografías de una serie preparada en los Estados Unidos de América por el National Cancer Institute (1996, 1997) y una edición de 1996 del *British Medical Bulletin* (Doll, 1996). Esta sección se centra en las enfermedades que produce el tabaquismo activo y cubre aspectos generales para enfocarse luego en enfermedades específicas.

Se ha demostrado en algunos estudios que los niños que fuman sufren efectos adversos, pero no enfermedades específicas provocadas por el tabaquismo (Centers for Disease Control and Prevention, 1994a). El informe de la Inspección Sanitaria, de 1994, de los Estados Unidos de América se enfocó en el tabaquismo y los jóvenes. Los adolescentes que fuman de manera constante presentan síntomas respiratorios crónicos con mayor frecuencia que los no fumadores, y muestran evidencias de sutiles cambios adversos en la función pulmonar. En el inicio de la edad adulta, los fumadores también presentan mayores evidencias de arteriosclerosis, como se confirma en fumadores que fueron víctimas de accidentes (Centers for Disease Control and Prevention, 1994a). En este texto se aborda, en un apartado subsecuente, la evidencia relativa a los jóvenes y el tabaquismo.

En muchas de las enfermedades provocadas por el tabaquismo resultan drásticos los aumentos en el riesgo de fumadores adultos. El cuadro 1.4 presenta riesgos relativos de muertes a causa de las enfermedades más importantes producto del tabaquismo, que se obtuvieron en los estudios I y II de prevención de cáncer de la American Cancer Society, cada uno de los cuales implicó una muestra de un millón de personas (Thun, Day-Lally, Calle, Flanders y Heath, 1995). Una amplia gama de valores de riesgo relativo refleja la magnitud del tabaquismo como causa de diferentes enfermedades, junto con las magnitudes relativas de otros factores causales; en algunas enfermedades, como el cáncer de pulmón, los riesgos relativos son en extremo altos, en tanto que son inferiores los correspondientes en el caso de enfermedades cardiovasculares y

Cuadro 1.3
CONCENTRACIONES DE ALGUNOS AGENTES ACTIVOS
EN EL HUMO DE LA CORRIENTE PRINCIPAL
DEL CIGARRILLO SIN FILTRO

Constituyente del humo	Concentración/cigarrillo
Material particulado total	15-40 mg
Monóxido de carbono	10-23 mg
Nicotina	1.0-23 mg
Acetaldehído	0.5-1.2 mg
Cianuro de hidrógeno	110-300 mg
Benceno	20-50 mg
N' nitrosomonocotina	200-300 ng
N' nitrosopirrolidina	0-110 ng
Cloruro de vinilo	1.3-16 ng
Benzo(a)pirina	20-40 ng
4 aminobifenil	2.4-4.6 mg

Cuadro 1.4
CAMBIOS EN LOS RIESGOS DE MORTALIDAD,
RELACIONADOS CON EL CIGARRO ENTRE LOS ESTUDIOS
DE PREVENCIÓN DE CÁNCER I (CPS I, DE 1959 A 1965)
Y II (CPS II, DE 1982 A 1988), Y EL PORCENTAJE
DE MUERTES ATRIBUIBLES AL TABAQUISMO ACTIVO

	CPS I		CPS II	
	Riesgo relativo	%	Riesgo relativo	%
Hombres				
Mortalidad total	1.7	42.2	2.3	57.1
Cáncer de pulmón	11.9	91.6	23.2	95.7
Enfermedades coronarias	1.7	41.5	1.9	46.2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9.3	89.2	11.7	91.4
Embolia	1.3	21.9	1.9	46.8
Otros cánceres relacionados con el tabaquismo*	2.7	63.4	3.5	71.2
Mujeres				
Mortalidad total	1.2	18.7	1.9	47.9
Cáncer de pulmón	2.7	63.4	12.8	92.2
Enfermedades coronarias	1.4	27.0	1.8	45.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	6.7	85.0	12.8	92.2
Embolia	1.2	15.2	1.8	45.7
Otros cánceres relacionados con el tabaquismo*	1.8	45.0	2.6	60.8

3. NOTA: Los porcentajes se refieren a las proporciones de los casos totales de cada causa de muerte atribuible al tabaquismo. En la mortalidad total, los porcentajes corresponden a la proporción de muertes atribuibles al hábito del tabaco

* Las partes del cuerpo incluyen la laringe, la cavidad oral, el esófago, la vejiga, el riñón, otras zonas urinarias y el páncreas

algunos otros cánceres, si bien se mantienen en la gama del interés médico y de la salud pública. En cuanto a las principales enfermedades crónicas que se asocian con el tabaquismo, el efecto sobre el riesgo de enfermedad suele manifestarse sólo después de un periodo latente considerable, que representa el tiempo necesario para que el daño sea suficiente, provoque un padecimiento y se complete el proceso subyacente, como el de la transformación de la célula normal en una maligna. Por ejemplo, en el caso del tabaquismo y el cáncer de pulmón, las tasas de incidencia aumentan luego de 20 años de fumar activamente (Burns, Garfinkel y Samet, 1997).

Los valores de riesgo relativo crecen por lo general con los indicadores de exposición al humo del tabaco, lo que incluye el número de cigarrillos que se fuman y la duración del hábito, y disminuyen al dejar de fumar. Las figuras 1.1A y 1.1B ilustran estas relaciones de dosis-respuesta con el número de cigarrillos que se

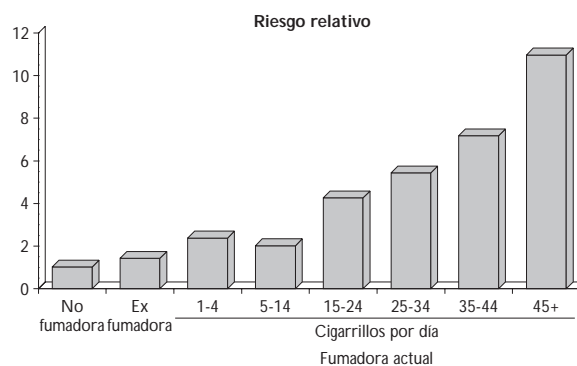


FIGURA 1.1A. RELACIONES DOSIS-RESPUESTA CON EL NÚMERO DE CIGARROS FUMADOS, EN CASO DE ENFERMEDADES CORONARIAS, ENTRE MUJERES PARTICIPANTES EN EL NURSES HEALTH STUDY (WILLETT ET AL., 1987). LA FIGURA MUESTRA EL RIESGO RELATIVO PARA EXFUMADORES Y FUMADORES ACTUALES, EN COMPARACIÓN CON QUIENES NUNCA HAN FUMADO, QUE POR DEFINICIÓN TIENEN EL VALOR DE 1

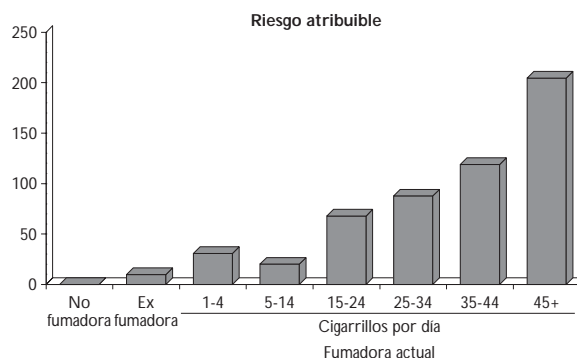


FIGURA 1.1B. RELACIONES DOSIS-RESPUESTA CON EL NÚMERO DE CIGARROS FUMADOS EN EL CASO DE ENFERMEDADES CORONARIAS ENTRE MUJERES PARTICIPANTES EN EL NURSES HEALTH STUDY (WILLETT ET AL., 1987)

fuman, en el caso de la enfermedad coronaria, entre mujeres participantes en el Nurses Health Study (Willett et al., 1987). En los cánceres provocados por el tabaquismo, los riesgos relativos tienden a declinar lentamente cuando aumenta el número de años desde que se dejó de fumar (U. S: DHHS, 1990b); en contraste, hay una disminución inmediata en el riesgo relativo de enfermedades cardiovasculares, y los niveles de los ex fumadores tienden a alcanzar, después de cinco a 10 años de abstinencia, a los de las personas que nunca

han fumado. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se produce por la pérdida excesiva y sostenida de la función pulmonar en fumadores. Por fortuna, luego de dejar de fumar, la tasa de disminución vuelve de inmediato a la tasa de personas que nunca han fumado (U. S. DHHS, 1990b).

Los cigarrillos han cambiado considerablemente en los pasados 50 años (NCI, 1996; U. S. DHHS, 1981). Los cigarrillos con filtro dominan el mercado y los productos de alquitrán y nicotina, según las estimaciones de máquinas que miden los niveles de estas sustancias se han reducido en forma sustancial. Sin embargo, los productos reales de alquitrán y nicotina inhalados por los fumadores tienen poca relación con los niveles estimados por las máquinas (Benowitz, 1996). La evidencia epidemiológica muestra una ligera reducción en el riesgo para algunos cánceres, en particular el de pulmón, y en la mortalidad total, al comparar fumadores de productos de transferencia menor y de transferencia mayor, pero no una reducción del infarto al miocardio o la EPOC (Samet, 1996). De hecho, el aumento de los riesgos relativos del tabaquismo se ha documentado a lo largo de las décadas recientes, cuando se empezaron a consumir mucho los productos de transferencia menor (Burns *et al.*, 1997; Doll *et al.*, 1994). En el estudio de cohorte de los médicos británicos, se registró un crecimiento sustancial en la mortalidad de fumadores, al comparar los segundos 20 años de seguimiento con los primeros (figura 1.2) (Doll *et al.*, 1994). Si se revisan los dos estudios de prevención de cáncer de la American Cancer Society, se observa que los riesgos relativos aumentaron para hombres y mujeres del primero al segundo estudio,

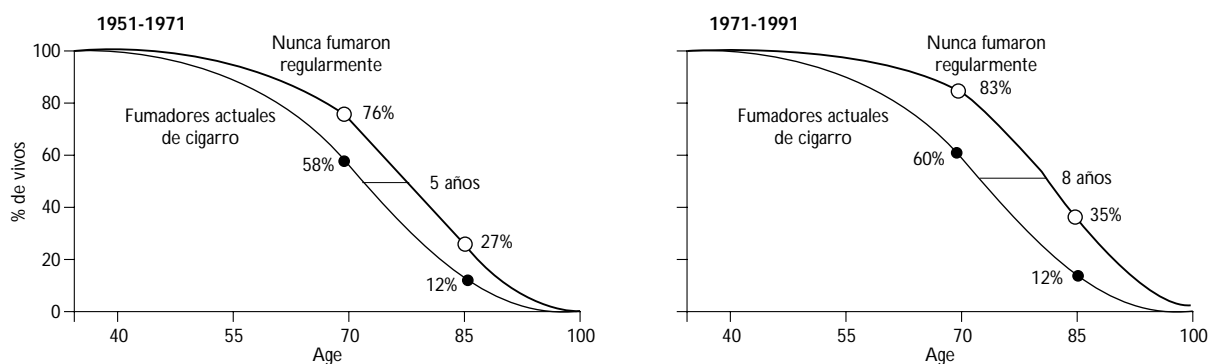
incluso después de que se consideraron los cambios en los patrones del tabaquismo (Thun *et al.*, 1995).

Si bien el consumo de cigarrillos provoca muchas de las principales enfermedades crónicas, y los fumadores han reducido su esperanza de vida en comparación con los no fumadores, el tabaquismo activo se ha asociado con el riesgo reducido para ciertas enfermedades y condiciones (Baron, 1996; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998).

Estas diversas asociaciones incluyen la enfermedad de Parkinson, carcinoma endometrial, colitis ulcerosa y alveolitis alérgica extrínseca. También hay evidencia que sugiere una asociación inversa para la enfermedad de Alzheimer. Si bien estas asociaciones inversas son de pequeñas consecuencias para la salud pública, señalan oportunidades para explorar la patogénesis de la enfermedad y buscar procedimientos terapéuticos. La nicotina se ha examinado como una terapia para la colitis ulcerosa, y se han tomado en cuenta los efectos antiestrogénicos de fumar, como la explicación probable para el riesgo reducido del carcinoma endometrial.

Efectos en la reproducción

El tabaquismo durante el embarazo afecta adversamente la reproducción. Se ha demostrado que reduce el peso del bebé en el nacimiento en cerca de 200 gramos en promedio (U. S. DHHS, 1984, (1990a); el grado de reducción se relaciona con la cantidad que se fuma. Si una mujer embarazada que fuma deja el hábito en el tercer trimestre, puede evitarse gran parte de la reducción señalada. El tabaquismo aumenta también los



FUENTE: Doll *et al.* (1994). Derechos reservados 1994, BMJ Publishing Group. Reproducida con autorización.

FIGURA 1.2. SUPERVIVENCIA DESPUES DE LOS 35 AÑOS DE EDAD, ENTRE FUMADORES Y NO FUMADORES DE CIGARRILLO, EN LA PRIMERA MITAD (IZQUIERDA) Y LA SEGUNDA MITAD (DERECHA), DEL ESTUDIO. EN EL CASO DE EDADES ENTRE 35 Y 44 AÑOS, LAS TASAS RELATIVAS AL ESTUDIO COMPLETO SE USAN EN AMBOS LADOS, YA QUE SE DISPONE DE POCAS INFORMACIONES RESPECTO DE LA SEGUNDA MITAD

índices de abortos espontáneos, placenta previa y mortalidad perinatal, y el tabaquismo durante el embarazo se considera ahora como una causa del síndrome de muerte súbita del infante (SMSI). Existe evidencia más limitada que sugiere que el tabaquismo de mujeres embarazadas quizá aumente la incidencia en su descendencia del cáncer infantil y de defectos congénitos (Charlton, 1996; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares que provoca el tabaquismo incluyen la enfermedad de las arterias coronarias, la vascular periférica aterosclerótica o aterosclerosis, y la vascular cerebral (embolia) (U. S. DHHS, 1984, 1990a). La enfermedad coronaria tiene las manifestaciones clínicas del infarto de miocardio (ataque al corazón), angina de pecho (dolor de pecho atribuible a la insuficiente oxigenación del músculo cardíaco) y muerte cardíaca repentina, condiciones que tienen en común el estrechamiento de las arterias coronarias (los vasos sanguíneos que transportan la sangre al corazón). La mayor parte de los casos de infarto de miocardio se producen por el bloqueo de las arterias coronarias, estrechadas por efecto de un trombo o coágulo de sangre. El tabaquismo no es sólo causa de la aterosclerosis que tiende a estrechar las arterias coronarias, sino que también aumenta la tendencia de coagulación de la sangre. El infarto de miocardio ocurre cuando se compromete la oxigenación del músculo cardíaco y éste se daña. La angina de pecho es el nombre que se da al dolor que se origina por la falta de oxígeno, sin que ocurra el daño permanente para el músculo cardíaco (isquemia).

La aterosclerosis afecta igualmente las arterias del cuerpo, comprometiendo el flujo sanguíneo. Los síntomas se presentan cuando éste entrega oxígeno en cantidad insuficiente para las demandas del músculo que sirve, o cuando ocurre una obstrucción completa, que origina el daño de los tejidos. La aorta, principal arteria del cuerpo, sigue un recorrido que desciende del corazón por las cavidades torácica y abdominal, antes de dividirse. El aneurisma aórtico es una dilatación anormal de la arteria, a partir de cuya ruptura puede ocurrir la muerte.

La *embolia* y el *accidente cerebrovascular* son términos generales que se refieren a las consecuencias clínicas de hemorragias dentro del cerebro o a la muerte del tejido cerebral que se produce por la oxigenación insuficiente. La embolia sucede si un coágulo, que se genera localmente o se mueve desde un sitio distante, obstruye un vaso sanguíneo, o por el sangrado dentro

del cerebro. Los mecanismos por los cuales el tabaquismo ocasiona la embolia son similares a los que causan el infarto de miocardio.

La evidencia epidemiológica de la relación entre el tabaquismo y las enfermedades cardiovasculares es impresionante y proviene de los estudios casos y controles de varios estudios de cohorte, entre los que se cuenta el célebre estudio Framingham (U. S. DHHS, 1990b). El riesgo de las enfermedades cardiovasculares aumenta con el número de cigarros fumados diarios y con la duración del hábito. Dejar de fumar reduce el riesgo de las enfermedades cardiovasculares. En el caso de los padecimientos coronarios, el riesgo tiende a disminuir con rapidez inmediatamente después de dejar de fumar. Luego de un año de abstinencia, el riesgo para el ex fumador se ha reducido a casi la mitad del correspondiente al fumador habitual. Dejar de fumar reduce también el riesgo de embolia. En el caso de enfermedades cardiovasculares, no se ha confirmado que el fumar cigarros con menos alquitrán y nicotina modifique el riesgo. Las enfermedades cardiovasculares presentan otras causas aparte del tabaquismo: la hipertensión y el colesterol elevado, entre otras. Después de tomar en cuenta estos factores, los estudios epidemiológicos siguen identificando un efecto independiente del tabaquismo sobre el riesgo de enfermedades; en consecuencia, el riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares en fumadores no refleja confusión con algún aspecto del estilo de vida.

Enfermedades respiratorias

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* constituye una clasificación diagnóstica clínica y que se refiere a la pérdida permanente de la función pulmonar que padecen los fumadores de cigarro; origina la reducción de la respiración, el deterioro de la capacidad de ejercicio y, con frecuencia, la necesidad de terapia de oxígeno. En el pasado, el término enfisema constituía a menudo la clasificación diagnóstica para la misma enfermedad, aunque EPOC es el término que se usa con mayor amplitud hoy en día. La EPOC se caracteriza por el vaciado lento del pulmón, reflejando un estrechamiento implícito de las vías respiratorias del mismo y una pérdida de elasticidad, lo cual se expresa en el desarrollo del enfisema, término que se refiere propiamente a la destrucción permanente de los alvéolos –los sacos de aire del pulmón–. La EPOC es en la actualidad una causa creciente de mortalidad en los Estados Unidos de América, que corresponde a casi 80 000 muertes anuales. Es probable que el aumento

actual refleje patrones de tabaquismo pasados y también las menores tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, que han dejado un grupo más grande de personas con EPOC en riesgo de muerte respiratoria.

Esta enfermedad se desarrolla de forma progresiva en una minoría de fumadores (U. S. DHHS, 1984, 1990a) y su aparición refleja una aceleración de la usual pérdida de la función pulmonar vinculada con la edad (Fletcher y Peto, 1977). En algunos fumadores, se acelera esta pérdida y a la larga se reduce la capacidad pulmonar a un nivel en el que se afecta el funcionamiento y ocurren los síntomas de la EPOC. El hábito del cigarro provoca la inflamación de los pulmones, con la migración de las células inflamatorias en los pulmones y la liberación de enzimas que pueden destruir la delicada estructura pulmonar. El tabaquismo activa el proceso inflamatorio y reduce la eficacia de las defensas contra la inflamación. La inflamación no controlada, presente durante muchos años, está implícita en el desarrollo de EPOC.

La evidencia epidemiológica importante proviene de la investigación acerca del nivel de la función pulmonar en fumadores y no fumadores, y del cambio del nivel de la misma a lo largo del tiempo en relación con el tabaquismo; la mortalidad por la EPOC se ha descrito también en estudios de cohorte (U. S. DHHS, 1984, 1990a). Los estudios de la función pulmonar muestran que los fumadores, en comparación con los no fumadores, presentan una función inferior con respecto al promedio y que el nivel de la misma en los fumadores disminuye cuando aumenta el número de cigarrillos fumados al día. En el caso de fumadores a los que se les ha dado seguimiento a lo largo del tiempo, se observa que tienen una disminución más rápida de la función pulmonar, en promedio, que los no fumadores. La tasa de reducción en fumadores se revierte respecto de la de los no fumadores luego de que aquéllos logran dejar el hábito. Desafortunadamente, el daño previo a la interrupción es en su mayor parte irreversible. Las tasas de mortalidad para la EPOC son casi 10 veces más altas en fumadores respecto de no fumadores. No hay evidencia consistente de que el riesgo de esta enfermedad se asocie con el alquitrán y la nicotina de los cigarrillos que se fuman.

Sólo se han identificado unos cuantos de los factores que ubican a los fumadores en riesgo creciente de la EPOC. Un desorden genético relativamente poco común, la deficiencia alfa-1-antitripsina, aumenta de manera marcada el riesgo del desarrollo temprano de la EPOC en homocigotos. La exposición ocupacional

puede acrecentar el riesgo al acelerar también la disminución de la función pulmonar.

Morbilidad respiratoria

Las infecciones respiratorias siguen siendo una causa dominante de morbilidad y mortalidad; su alcance se extiende desde el resfriado común, provocado por virus, hasta las fatales neumonías, ocasionadas algunas veces por organismos extraños. Los tipos más comunes de infecciones respiratorias, resfriados y las infecciones de vías respiratorias bajas (laringitis, bronquitis y neumonía) se producen fundamentalmente por diversos virus respiratorios, si bien las bacterias y otros tipos de organismos pueden ocasionar también neumonía, sobre todo en la vejez. Las personas con las condiciones de la EPOC y de la enfermedad coronaria provocadas por el tabaquismo resultan en particular susceptibles al desarrollo de infecciones respiratorias más serias. Además, las infecciones respiratorias constituyen muchas veces la causa de muerte en personas con la EPOC y, por lo general, en personas mayores. Las infecciones respiratorias son también una de las causas más frecuentes de morbilidad en la población general e, incluso, las personas saludables tienen varias infecciones severas al año.

Hay evidencia epidemiológica abrumadora acerca de la salud respiratoria y el estado de salud relativo al tabaquismo. En muchos estudios se señala la asociación del tabaquismo con los síntomas respiratorios, las infecciones respiratorias y varios indicadores de un estado de salud casi siempre disminuido. Los datos epidemiológicos de estudios transversales y de cohorte ofrecen evidencias convincentes de que el tabaquismo ocasiona una ocurrencia cada vez mayor de los principales síntomas respiratorios: tos (es decir, "tos de fumador"), expectoración, respiración asmática y disnea (deficiencia respiratoria). Las tasas de síntomas son bastante mayores en los fumadores que en los que nunca han fumado y tienden a aumentar en frecuencia con el número de cigarrillos que se fuman al día. En los informes de la Inspección Sanitaria se han comentado en forma repetida las asociaciones y se ha descrito como causal la relación entre el tabaquismo y la tos y las flemas (cuadro 1.1)

Hay evidencia acumulada y consistente de que el tabaquismo aumenta el riesgo de infecciones respiratorias. En varios estudios de cohorte prospectivos, se ha determinado que la mortalidad por infecciones respiratorias es más alta en fumadores que en los que nunca han fumado. Otros estudios también han con-

firmado una incidencia creciente de las infecciones respiratorias en los fumadores. Por ello, se constata que los fumadores presentan más infecciones respiratorias que los que no tienen el hábito del tabaco, y es posible que también padezcan más infecciones respiratorias serias.

Este riesgo aumentado de infecciones respiratorias en fumadores quizá explique en parte el estado de salud generalmente más pobre de los fumadores respecto de los no fumadores. En comparación con éstos, aquéllos tienen índices más altos de utilización de los servicios de salud, mayores tasas de ausentismo laboral y un estado de salud autoinformado inferior. Hay evidencias de la mejora en estos indicadores cuando cesa el consumo del tabaco. El Informe de Inspección Sanitaria de 1990 de los Estados Unidos de América (U. S. DHHS, 1990a) menciona el mejor estado de salud de los ex fumadores en comparación con los que siguen fumando (cuadro 1.1).

Considerado en su totalidad, hay un conjunto sustancial de evidencias epidemiológicas sobre la morbilidad respiratoria y las infecciones respiratorias, así como sobre la morbilidad y el estado de salud de fumadores. Debido a que las infecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad en todas las edades, pueden considerarse generalmente como un todo los conjuntos complementarios de evidencias sobre morbilidad y mortalidad respiratoria y el estado de salud disminuido. La evidencia extensa y consistente indica un riesgo en aumento de las infecciones y morbilidad respiratorias y de un estado de salud inferior por lo general en fumadores respecto a no fumadores. Se han comprobado las relaciones dosis-respuesta entre estos resultados y los números de cigarrillos fumados al día. Los fundamentos biológicos de estas asociaciones parecen radicar en los diversos efectos del tabaquismo sobre los pulmones y las defensas contra agentes patógenos respiratorios. Los informes de la Inspección Sanitaria han señalado repetidamente tanto la morbilidad respiratoria en fumadores como su más pobre estado de salud.

Cáncer

Cáncer de pulmón

El cáncer pulmonar es la clasificación que se da a los carcinomas primarios en el pulmón, lo que incluye cuatro tipos histológicos principales (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes) y varios otros tipos menos frecuentes. Estos tumores malignos surgen en las vías respiratorias y en los alvéolos

(sacos de aire) del pulmón, ocasionando síntomas cuando éstos crecen y afectan las zonas del pulmón circundantes o se extienden a sitios distantes. La supervivencia es escasa, con sólo cerca de 13% de pacientes de cáncer de pulmón sobrevivientes, en los Estados Unidos de América, luego de cinco años del diagnóstico (Miller, Ries y Hankey, 1993). El pulmón es el sitio principal para el depósito de los carcinógenos del humo, lo cual ocurre cuando el humo inhalado entra en contacto con las vías respiratorias y los alvéolos pulmonares. Algunos requieren transformación metabólica por parte de enzimas antes de tomar la forma carcinogénica; otros son inherentemente cancerígenos. En la actualidad se cuenta con evidencias que sostienen la hipótesis señalada desde hace mucho de que el cáncer surge de un proceso multietápico que implica lesiones múltiples en los genes que controlan el crecimiento y la diferenciación de células, incluso los genes supresores de tumores, como el *p53*, y los oncogenes, como el *ras*. Las células de las vías respiratorias de los fumadores muestran cambios que indican que han sido afectadas y que se alejan de la normalidad para convertirse en cancerosas (Auerbach, Hammond y Garfinkel, 1970, 1979). Estos cambios son visibles bajo el microscopio y ahora es posible confirmarlos con las técnicas más complejas de la biología molecular y celular. Se han descubierto patrones de mutación específicos en las células pulmonares de fumadores en comparación con las de no fumadores (Wistuba *et al.*, 1997). Además, un estudio reciente indicó la unión de benzo(a)pirina, un carcinógeno activo del humo del tabaco, en sitios en el gene *p53* que por lo común sufren mutación en los cánceres de pulmón que se descubren en fumadores (Denissenko *et al.*, 1996). Este resultado ofrece información a escala molecular acerca de los mecanismos mediante los cuales los componentes depositados del humo del tabaco provocan enfermedades.

En la actualidad es copiosa la evidencia epidemiológica respecto del tabaquismo y el cáncer de pulmón, luego de acumularse en el transcurso del último siglo. Antes de 1950 se efectuaron varios estudios de control de casos en Alemania, aunque, los primeros informes más prominentes y citados con mayor frecuencia se publicaron en 1950; tres estudios de casos y controles sobresalientes, que llevaron a cabo Doll y Hill (1950), Levin *et al.* (1950) y Winder y Graham (1950), indican fuertes asociaciones del cáncer pulmonar con el hábito del cigarro. El estudio estadounidense que efectuaron Wynder y Graham, y el británico de Doll y Hill, indican que los fumadores experimentan casi diez veces más riesgo creciente de cáncer pulmonar cuando se comparan con la extensión de vida de los

no fumadores. A lo largo de la década de 1950, se realizaron estudios adicionales de casos y controles y fue posible disponer de los resultados de los primeros estudios de cohorte de tabaquismo y enfermedades. En el caso de hombres, la evidencia señaló de modo uniforme mayor riesgo de cáncer de pulmón en fumadores; aunque los datos para mujeres resultaron similares, el grado de elevación del riesgo en fumadoras no fue tan grande como el que se encontró en hombres. La evidencia epidemiológica ha mostrado también relaciones dosis-respuesta consistentes entre el riesgo de cáncer de pulmón y el número de cigarrillos fumados al día y la duración del tabaquismo. El riesgo relativo del cáncer de pulmón disminuye al dejar de fumar, aunque el riesgo absoluto no parece alcanzar al de las personas que nunca han fumado (U. S. DHHS, 1990a).

Cáncer laríngeo

El cáncer laríngeo se origina en las cuerdas vocales, las estructuras fibrosas que generan el habla; sus síntomas característicos incluyen tos, sangre al toser y ronquera, que ocurren a menudo en las primeras etapas de la enfermedad, y en la mayor parte de los casos pueden tratarse con cirugía, combinada a menudo con radiación. Es probable que sean similares los mecanismos que subyacen en los cánceres del pulmón y laríngeo. La laringe está cubierta por una membrana celular similar a la de los pulmones y, al fumar, los carcinógenos se depositan en ambas.

Como en el caso del cáncer de pulmón, la evidencia en el de la laringe se deriva de estudios de casos y controles y de cohorte. El informe de 1964 del Comité Consultor de la Surgeon General lista 10 estudios de casos y controles y 7 de cohorte sobre el cáncer de la laringe; en él se concluye que "fumar cigarros" es un factor importante en la causalidad del cáncer de laringe en hombres" (U. S. DHEW, 1964, p. 212). Las evidencias posteriores han fortalecido esta conclusión y constatado que el riesgo del cáncer laríngeo aumenta con la duración del tabaquismo y disminuye cuando se logra librarse de él. En conjunto, el alcohol y el hábito del cigarro son sinérgicos y aumentan el riesgo, lo que significa que aquéllos con una gran ingestión de alcohol son más susceptibles a que el humo del cigarro constituya una causa de cáncer laríngeo.

Cáncer oral

Este es un cáncer de células escamosas que se origina en la boca y la garganta. Las superficies de la cavidad oral están cubiertas con una membrana celular que sufre cambios vinculados con el tabaquismo. Las le-

siones no malignas denominadas leucoplasia se asocian con el hábito del tabaco, y a medida que prosiguen los daños genéticos, es posible que aparezcan los cánceres orales.

Por lo común, se detectan cánceres orales como protuberancias, a menudo con síntomas de dolor o sangrado, y la extirpación quirúrgica puede curar, aunque al costo de la desfiguración. La cavidad oral es un sitio de depósito directo de las partículas y los gases del humo del tabaco. Presumiblemente, esta exposición directa y la captación resultante de cancerígenos por parte de las células expuestas conduzca al cáncer. Como en el caso del cáncer laríngeo, el tabaquismo y el consumo de alcohol actúan sinérgicamente para el cáncer oral.

Cáncer esofágico

Los tumores malignos del esófago, en forma predominante los carcinomas escamosos, se originan en el esófago, el cual conecta la cavidad oral con el estómago. Estos cánceres aparecen en la membrana de la superficie de este órgano y causan síntomas de obstrucción del esófago y dolor cuando se diseminan en los tejidos cercanos. La supervivencia es baja. Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de cáncer del esófago se eleva aproximadamente cinco veces en fumadores en comparación con los que nunca han fumado. En el tiempo del Informe de 1964 de Inspección Sanitaria, no era suficiente la evidencia para dar pie a una conclusión causal. Sin embargo, se dictaminó que los datos cumplían con los criterios de causalidad en el Informe de 1979 (U. S. DHEW, 1979). En el presente, hay un cambio inexplicable en los patrones del cáncer del esófago, con un aumento en el adenocarcinoma del esófago distal.

Cáncer pancreático

El páncreas es un órgano secretor situado en la parte posterior de la cavidad abdominal, detrás del estómago; secreta enzimas digestivas que viajan en el ducto pancreático y se liberan en el intestino; también libera insulina y hormonas dentro de la sangre. El adenocarcinoma (cáncer de las células glandulares) es el tipo principal de cáncer que ocurre en el páncreas. Por su ubicación y el cuadro sintomático de los casos comunes, la mayor parte del cáncer pancreático se detecta en una etapa avanzada y es muy baja la supervivencia.

Varios estudios de cohorte y de casos y controles indican mayor riesgo de cáncer pancreático en fumadores. El riesgo tiende a aumentar con el número de cigarrillos por día y disminuye cuando se consigue dejar

de fumar. En los informes de inspección sanitaria, no se ha revisado con amplitud el cáncer pancreático desde el informe de 1982, el cual, al citar la mortalidad creciente por este padecimiento y los datos de los estudios de cohorte y de casos y controles, concluye que "el hábito del cigarro es un factor que contribuye al desarrollo del cáncer pancreático en los Estados Unidos de América (U. S. DHHS, 1982, p. 132). Un estudio de 1986 del Working Group on Cancer del International Agency for Research on Cancer (IARC) revisó 10 informes de estudios de cohorte y siete estudios de casos y controles. El informe del IARC señala que el único estudio de casos y controles que no indicó riesgo creciente en fumadores incluyó personas con enfermedades relacionadas con el tabaquismo en el grupo de control. El informe concluye que "fumar cigarro constituye una causa importante del cáncer pancreático" (p. 313).

Cáncer de riñón

Los cánceres de riñón se originan en el cuerpo del propio órgano (adenocarcinoma del riñón) y en la pelvis renal, el túnel colector para la orina que se forma en los túbulos del riñón. Los cuadros clínicos de estos dos tipos de cáncer son un poco distintos, que se distinguen en función de que los adenocarcinomas tienden a extenderse temprano y los tumores de la pelvis renal provocan síntomas principalmente por la obstrucción de la orina y sangrado. El riñón, como órgano excretor mayor, se baña en los carcinógenos del humo del tabaco, que están en la sangre y luego se concentran en la orina.

Los principales estudios de cohorte indican evidencias de una mortalidad creciente por el cáncer de riñón, como ocurre con los estudios de casos y controles. El aumento en el riesgo para fumadores, en comparación con quienes nunca han fumado, es modesto y existe poca evidencia de un cambio en el riesgo luego de dejar de fumar. A pesar de eso, se ha dictaminado que los datos muestran una asociación causal entre el tabaquismo y el cáncer de la pelvis renal y el cuerpo. Como se mencionó antes, el artículo de 1986 de la IARC concluye que el tabaquismo causa el cáncer de la pelvis renal, y Doll (1996) ha extendido la asociación causal al incluir también el adenocarcinoma.

Cáncer de la vejiga urinaria

Los cánceres de la vejiga se originan en las células que cubren su superficie. El sangrado es uno de sus pri-

meros síntomas y si ocurre la metastasis (extendida), es posible que la enfermedad resulte fatal. La vejiga, desde luego, es el sitio de almacenamiento de la orina, la cual contiene los carcinógenos absorbidos, metabolizados y excretados por los riñones. Se ha comprobado que la orina de los fumadores contiene carcinógenos específicos del tabaco y que tiene también un nivel de actividad mutagénica generalmente más alta, indicador del potencial para provocar daño genético a las células. Tanto los estudios de cohorte como los de casos y controles evidencian un riesgo creciente del cáncer de vejiga en fumadores respecto de los no fumadores. Los riesgos tienden por lo general a aumentar con el número de cigarrillos diarios y a disminuir al dejar el tabaco. El Informe de Inspección Sanitaria de 1990 concluye que el tabaquismo causa cáncer de vejiga (U. S. DHHS, 1990a), del mismo modo que lo indicó el informe anterior de 1986 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer.

Úlceras pépticas

Las úlceras pépticas son llagas (úlceras) de la cubierta del estómago y el duodeno (la primera parte del intestino delgado). Suelen caracterizarse por dolor abdominal y sangrados; a pesar de que son una causa de muerte poco común, siguen siendo una fuente potencial de morbilidad. Por razones inciertas, la morbilidad y la mortalidad por úlcera péptica ha declinado en forma notable en las últimas décadas.

El tabaquismo tiene múltiples efectos en el tracto gastrointestinal que quizá sean significativos para este padecimiento. El Informe de Inspección Sanitaria de 1990 revisa los efectos del tabaquismo en la fisiología gastrointestinal (U. S. DHHS, 1990a): aumenta la secreción del ácido gástrico y tiende a incrementar el reflujo duodenogástrico (el reflujo de la bilis del duodeno al estómago). *Helicobacter pylori*, una bacteria, se acepta ahora como causa de la enfermedad de la úlcera péptica. El informe de 1990 señala que el tabaquismo se asocia con la enfermedad de la úlcera péptica en personas con gastritis provocada por este organismo.

La asociación del tabaquismo con la enfermedad de la úlcera péptica se ha documentado ampliamente en los informes de la Inspección Sanitaria, y dicho hábito se consideró como una causa de este padecimiento. Además, las evidencias indican que la acción de fumar retrasa la sanación de las úlceras pépticas, y el Informe de Inspección Sanitaria de 1990 concluye que los fumadores que dejan de consumir tabaco tal

vez mejoren el curso clínico de esta enfermedad, en comparación con aquéllos que continúan fumando después del diagnóstico.

Efectos en los niños

El informe de la Inspección Sanitaria de 1994 considera los resultados epidemiológicos relativos al tabaquismo activo y la salud respiratoria de niños, abarcando síntomas respiratorios, función pulmonar y morbilidad respiratoria general (Centers for Disease Control and Prevention, 1994a). Estos estudios documentan los crecientes síntomas respiratorios en niños que fuman activamente en comparación con los que no lo hacen. Los síntomas incluyen mayor morbilidad respiratoria y efectos adversos en la función pulmonar –efectos similares a los de los adultos, aunque no se observa la EPOC en los niños, pues se necesitan generalmente muchos años de tabaquismo continuo para desatar la enfermedad. Las evidencias que se citan en el informe de 1994 y un estudio más reciente de Gold *et al.* (1996) muestran que el tabaquismo activo retarda la velocidad del crecimiento pulmonar durante la adolescencia. Las evidencias también indican perfiles de lípidos menos favorables en los niños fumadores.

Efectos sobre la salud por el tabaquismo pasivo

Las evidencias sobre los riesgos para la salud por el tabaquismo pasivo provienen tanto de estudios epidemiológicos que han valorado de manera directa las asociaciones de las exposiciones al humo del tabaco del ambiente (HTA) con consecuencias de enfermedad, como del conocimiento de los componentes del HTA y sus toxicidades. Los dictámenes en cuanto a la causalidad de la asociación entre la exposición al HTA y los efectos en la salud se basan no sólo en esta evidencia epidemiológica, sino también en la extensa evidencia que se desprende de la investigación epidemiológica y toxicológica del tabaquismo activo. Además, los estudios que emplean biomarcadores de exposición y dosis, incluso la cotinina –metabolito de la nicotina– y los aductos de células sanas, documentan la absorción de los componentes del HTA por parte de los no fumadores expuestos, lo que se suma a la plausibilidad de las asociaciones observadas del HTA con los efectos adversos.

La exposición al HTA tiene efectos contraproducentes en la salud respiratoria de infantes y niños, entre los que se incluye el mayor riesgo de infecciones de vías respiratorias inferiores más severas, la otitis media, síntomas respiratorios crónicos, asma y reducción

en la velocidad del crecimiento de la función pulmonar durante la niñez (cuadro 1.2). Hay evidencia más limitada que sugiere que la exposición al HTA durante el embarazo reduce el peso al nacer, y que el tabaquismo de los padres afecta adversamente el desarrollo y comportamiento del niño (Eskenazi y Castorina, 1999; World Health Organization, 1999). En la actualidad no hay evidencia suficiente de que la exposición al HTA aumente el riesgo de cáncer infantil.

En adultos, la exposición al HTA se ha asociado causalmente con el cáncer de pulmón y con la enfermedad cardíaca isquémica. La asociación del HTA con el cáncer pulmonar se ha evaluado actualmente en cerca de 40 estudios epidemiológicos. El más reciente meta-análisis combinó la evidencia de 37 estudios publicados y estimó el exceso de riesgo de cáncer del pulmón de no fumadore(a)s casado(a)s con fumadora(e)s en 24% (IC 95% 13%, 36%). Desde 1986, cuando la Inspección Sanitaria de los Estados Unidos de América y el National Research Council de la National Academy of Sciences concluyeron que el tabaquismo pasivo aumentaba causalmente el riesgo de cáncer del pulmón en no fumadores, otros grupos expertos han descubierto también que el HTA es una causa de cáncer pulmonar en no fumadores (Australian National Health and Medical Research Council, 1997; California Environmental Protection Agency, 1997; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998; Environmental Protection Agency, 1992).

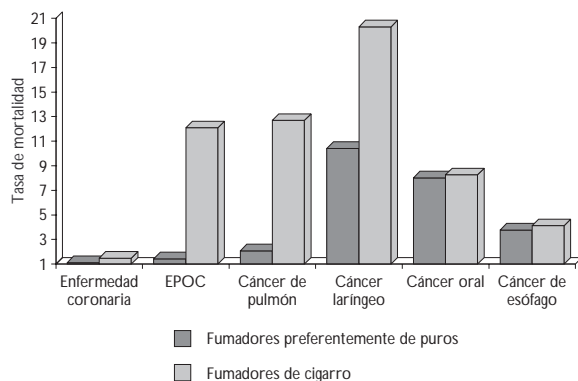
La enfermedad coronaria también se ha asociado causalmente con la exposición al HTA, con base en las evidencias observacional y experimental (California Environmental Protection Agency, 1997; Glantz y Parmley, 1955; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998; Taylor, Johnson y Kazemi, 1992). En un meta-análisis, Law y Hackshaw (1997) estimaron el exceso de riesgo de la exposición al HTA igual a 30% (IC 95% 22%, 38%) a la edad de 65 años. Asimismo, hay evidencia que vincula el HTA con otros efectos adversos en adultos, como el agravamiento del asma, la función pulmonar reducida y síntomas respiratorios, si bien las asociaciones aún no se han dictaminado como causales (California Environmental Protection Agency, 1997; Samet y Wang, 2000; Scientific Committee on Tobacco and Health, 1998).

El consumo de puro

Las tasas de consumo de puros han crecido en forma considerable desde el principio de los noventa, gracias a agresivas campañas publicitarias (NCI, 1998). Al igual que el humo del cigarro, el del puro se genera al consumirlo y consecuentemente tiene los mismos com-

ponentes nocivos. El humo del puro difiere del humo del cigarrillo en que tiene un pH más alcalino, por lo que el humo del primero se absorbe a través de la mucosa oral. En consecuencia, el fumador de puro no necesita inhalar el humo dentro de los pulmones para obtener nicotina. Sin embargo, los fumadores que cambian el cigarro por el puro es probable que inhalen más profundamente que quienes sólo fuman puros. En virtud del patrón de inhalación menos profunda de los fumadores de puro, la exposición es más intensa en la boca, la garganta y el esófago, y los fumadores de puro sufren una menor exposición de sus pulmones y menos absorción sistémica del humo que los fumadores de cigarro. La evidencia respecto de los efectos del fumador de puro han sido limitados a una pequeña proporción de los fumadores que han consumido exclusivamente puros. Un artículo de 1998 en la serie National Cancer Institute's Smoking and Tobacco Control resume la evidencia, incluyendo nuevos análisis del (CPS) Estudios de Prevención del Cáncer de 12 años de seguimiento.

Los riesgos relativos de muerte se calcularon por separado para hombres fumadores principalmente de puro, fumadores de cigarro y personas que nunca han fumado cigarrillos con regularidad (figura 1.3). Se encontró que los riesgos crecieron de manera significativa para los fumadores de puro en cada categoría, salvo el relativo al EPOC. En el caso de cánceres de las vías respiratorias superiores y el tracto digestivo, los riesgos relativos estuvieron más cercanos a los de los fumadores de cigarrillos. Gran parte de la eviden-



Datos a partir del segundo año de seguimiento del Estudio de Prevención de Cáncer I

FUENTE: National Cancer Institute (1998)

FIGURA 1.3. TASAS DE MORTALIDAD PARA ENFERMEDADES INDUCIDAS POR EL TABACO ENTRE HOMBRES FUMADORES DE PURO Y CIGARRILLO, EN COMPARACIÓN CON PERSONAS QUE NUNCA HAN FUMADO

cia que se revisó en el artículo provino de estudios de casos y controles.

En sus conclusiones generales, el artículo del NCI identifica el consumo de puro como una causa de los cánceres oral, esofágico, laríngeo y pulmonar, y también señala un mayor riesgo de enfermedades coronarias y de la EPOC en fumadores de puro. Los riesgos varían de acuerdo con la inhalación registrada. Como se anotó antes, los fumadores que cambian del cigarro al puro tienden a inhalar más humo que aquellos que sólo han fumado puros. En consecuencia, los beneficios de dejar de fumar se atenúan en aquellos ex fumadores de cigarro que ahora fuman puro. Los riesgos para los fumadores de puro resultan comparables a los de los fumadores de cigarro en cuanto a los cánceres de la cavidad oral y del esófago, pero son menores en lo relativo a los de la laringe y el pulmón, la enfermedad coronaria y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Resumen

El tabaquismo, en particular el hábito del cigarro, es una causa de enfermedad notablemente poderosa. Los componentes tóxicos del humo del tabaco se han vinculado al cáncer, a las enfermedades del corazón y los pulmones y a los efectos adversos en la reproducción y el feto. Incluso sufren daños los no fumadores expuestos de manera inadvertida al humo del tabaco. La carga de las enfermedades provocadas por el tabaquismo es inmensa; por ejemplo, a escala mundial en este momento 1 de 10 muertes de adultos tiene que ver con una enfermedad relacionada con el tabaco. Hacia el año 2030 se espera que el tabaco constituya la mayor causa de muerte en el mundo, al sumar casi 10 millones de muertes al año (World Bank, 1999). El tabaquismo es una causa mayor de pérdidas de vida en las personas de mediana edad. Las numerosas evidencias científicas respecto del tabaquismo como causa de enfermedad y sus enormes impactos adversos en la salud pública mundial conforman razones suficientes para dar una alta prioridad, y los recursos necesarios, a los programas de control de consumo del tabaco.

Referencias

1. Auerbach O, Hammond C, Garfinkel L. 1970. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 25:92-104.
2. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. 1979. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking, 1955-1960 vs. 1970-1977. *N Engl J Med* 300:381-386.
3. Australian National Health and Medical Research Council. 1997. The health effects of passive smoking. A scientific information paper. www.health.gov.au/nhmrc/advice/nhmrc/forward.htm

4. Baron JA. 1996. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: The real, the possible and the spurious. *Br Med Bull* 52(1):58-73.
5. Benowitz NL, US Department of Health and Human Services (USDHHS). Biomarkers of cigarette smoking. U.S. Department of Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 1996. NIH Publication NO. 96-2789.
6. Burns DM, Garfinkel L, Samet JM. 1997. Introduction, summary, and conclusions. Changes in cigarette-related disease risk and their implication for prevention and control. *Smoking and Tobacco Control Monograph* 8, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville.
7. California Environmental Protection Agency (Cal EPA), Office of Environmental Health Hazard Assessment. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. California Environmental Protection Agency. 1997.
8. Cameron P. 1967. The presence of pets and smoking as correlates of perceived disease. *J Allergy* 67(1):12-15.
9. Cameron P, Kostin JS, Zaks JM, Wolfe JH, Tighe G, Oselett B, Stocker R, Winton J. 1969. The health of smokers' and nonsmokers' children. *J Allergy* 69(6):336-341.
10. Charlton A. 1996. Children and smoking: The family circle. *Br Med Bull* 52(1):90-107.
11. Colley JR, Holland WW. 1967. Social and environmental factors in respiratory disease. A preliminary report. *Arch Environ Health* 67(1):157-161.
12. Dawber TR. 1980. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease, Harvard University Press, Cambridge, MA.
13. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. 1996. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 274(5286):430-432.
14. Doll R. 1996. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull* 52(1):35-49.
15. Doll R. 1998. The first reports on smoking and lung cancer. In: *Ashes to ashes: The history of smoking and health*. (Lock S, Reynolds L, Tansey EM, eds.). Rodopi B.V., Amsterdam — Atlanta, GA.
16. Doll R, Hill AB. 1950. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J* 2:740-748.
17. Doll R, Hill AB. 1954. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Br Med J* 1:1451-1455.
18. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. 1994. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 309(6959):901-911.
19. Eskenazi B, Castorina R. Association of prenatal maternal or postnatal child environmental tobacco smoke exposure and neurodevelopmental and behavioral problems in children. 1999. WHO/NCD/TF/99.11.
20. Fletcher C, Peto R. 1977. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1:1645-1648.
21. Glantz SA, Parmley WW. 1995. Passive smoking and heart disease. Mechanisms and risk. *JAMA* 273(13):1047-1053.
22. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. 1996. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 335(13):931-937.
23. Hirayama T. 1981. Passive smoking and lung cancer. *Br Med J* 282:1393-1394.
24. Hussain SP, Harris CC. 1998. Molecular epidemiology of human cancer: Contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 58(18):4023-4037.
25. International Agency for Research on Cancer (IARC). 1986. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Tobacco smoking. Vol. Monograph 38. World Health Organization, IARC, Lyon, France.
26. Law MR, Hackshaw AK. 1997. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect. *Br Med J* 315(7112):841-846.
27. Levin ML, Goldstein H, Gerhardt PR. 1950. Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. *JAMA* 143:336-338.
28. National Cancer Institute (NCI). 1996. The FTC cigarette test method for determining tar, nicotine, and carbon monoxide yields of U.S. cigarettes. Vol. 7. National Institutes of Health, Bethesda, MD.
29. National Research Council (NRC), Committee on Passive Smoking. Environmental tobacco smoke: Measuring exposures and assessing health effects. Washington, D.C.: National Academy Press. 1986.
30. Nelkin BD, Mabry M, Baylin SB. 1998. Lung cancer. In: *The genetic basis of human cancer*. (Vogelstein B, Kinzler KW, eds.). McGraw-Hill, New York.
31. Niewoehner DE, Kleinerman J, Donald BR. 1974. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291(15):755-758.
32. Ochsner M, DeBakey M. 1939. Symposium on cancer. Primary pulmonary malignancy. Treatment by total pneumonectomy; analyses of 79 collected cases and presentation of 7 personal cases. *Surg Gynecol Obstet* 68:435-451.
33. PDAY Research Group. 1990. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 264(23):3018-3024.
34. Pearl R. 1938. Tobacco smoking and longevity. *Science* 87(2253):216-217.
35. Peterson JE, Stewart RD. 1970. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. *Arch Environ Health* 21:165-171.
36. Proctor RN. 1995. *Cancer wars. How politics shapes what we know and don't know about cancer*, Basic Books, New York, New York.
37. Samet JM. The changing cigarette and disease risk: Current status of the evidence. U.S. Department of Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 1996. NIH Publication No. 96-2789.
38. Samet JM, Wang SS. 2000. Environmental tobacco smoke. En: *Environmental toxicants: human exposures and their health effects*. (Lippmann M, eds). Van Nostrand Reinhold Company, Inc., New York.
39. Scientific Committee on Tobacco and Health. 1962. *Smoking and Health*. Summary of a report of the Royal College of Physicians of London on smoking in relation to cancer of the lung and other diseases, Pitman Medical Publishing Co., LTD, London.
40. Scientific Committee on Tobacco and Health, HSMO. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. The Stationary Office. 1998. 011322124x.
41. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. 1992. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: A position paper from the council on cardiopulmonary and critical care, American Heart Association. *Circulation* 86(2):1-4.
42. The World Bank. 1999. *Curbing the epidemic: Governments and the economics of tobacco control*, The International Bank for Reconstruction and Development, Washington, D.C.
43. Thun MJ, Day-Lally CA, Calle EE, Flanders WD, Heath CWJ. 1995. Excess mortality among cigarette smokers: Changes in a 20-year interval. *Am J Public Health* 85(9):1223-1230.
44. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. 1981. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 27(1):1-4.
45. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1981. *The health consequences of smoking-the changing cigarette*. A report of the Surgeon General, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
46. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1982. *The health consequences of smoking: Cancer*. A report of the Surgeon General. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (PHS) 82-50179.

47. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1984. The health consequences of smoking-chronic obstructive lung disease. A report of the Surgeon General, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
48. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1986. The health consequences of involuntary smoking: A report of the Surgeon General. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. DHHS Publication No. (CDC) 87-8398.
49. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1990b. Smoking, Tobacco, and Cancer Program, 1985-1989 Status Report. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. NIH Publication No. 90-3107.
50. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1990a. The health benefits of smoking cessation. A report of the Surgeon General, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
51. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1995. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. National Institutes of Health. 93-2789.
52. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1998. Cigars. Health effects and trends. Smoking and tobacco control, Vol. 9. National Institutes of Health.
53. US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1994. Preventing tobacco use among young people: A report of the Surgeon General, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
54. US Department of Health and Human Services (USDHHS), Public Health Service, National Cancer Institute (NCI). 1997. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. In: Burns DM, Garfinkel L, Samet JM, eds. Smoking and tobacco control monograph, Vol. 8. U.S. Government Printing Office (NIH Publication No. 97-4213), Bethesda, Maryland.
55. US Department of Health Education and Welfare (DHEW). 1964. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. DHEW Publication No. [PHS] 1103.
56. US Environmental Protection Agency (USEPA). Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office. 1992. EPA/600/006F.
57. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. 1987. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 87(21):1303-1309.
58. Wistuba II, Lam S, Behrens C, Virmani AK, Fong KM, Leriche J, Samet JM, Srivastava S, Minna JD, Gazdar AF. 1997. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 89(18): 1366-1373.
59. World Health Organization. 1999. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Consultation Report. Geneva: World Health Organization.
60. Wynder EL, Graham EA. 1950. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 143(4):329-336.
61. Wynder EL, Graham EA, Croninger AB. 1953. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res* 13:855-864.