

---

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

# Tabaquismo: Fisiopatología y prevención

Antonio Liras,\* Sara Martín,\* Rebecca García,\* Iñaki Maté,\* Verónica Padilla\*

\*Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid, España.

**Smoking habit:  
Physiopathology and prevention**

### ABSTRACT

*Smoking has a history almost as old as the own leaf of the tobacco, although in fact the act to smoke was restored in the general society after the discovery of America, considering it self even beneficial for the health, but fundamentally like a social and conventional conduct of the high nobility. In XVI century the first detractors began to appear but it was necessary many years to arrive the XX century when it was begun to relate the habit to tobacco and cancer, some years after the commercialization at industrial level of this habit. At the present the social awareness is tried towards the sanitary prevention. The declaration of Warsaw, the Marco Agreement and other sanitary measures forehead the habit to tobacco, are clear examples of this medical-social restlessness that tries to exile the smoking as a social, conventional and good seen conduct to try a prevention and a greater quality of life of the individuals.*

**Key words.** Smoking habit. Nicotine dependence. Lung cancer. Prevention.

### EL TABACO, UNA HISTORIA DESDE LA PERMISIVIDAD A LA RESTRICCIÓN

Aunque es posible que ya en tiempos de los mayas y aztecas se consumiera el tabaco, lo cierto es que el primer conocimiento del tabaco para el mundo Occidental data de la época del descubrimiento de América cuando Fray Bartolomé de las Casas,<sup>1</sup> describe en su obra *Historia de las Indias*, cómo los españoles Luis de Torres y Rodrigo de Xerez descubren a los indios consumiendo tabaco. De tal forma fue popular el tabaco que incluso el médico francés Jean Nicot<sup>2</sup> lo empezó a recetar y distribuir en la corte francesa iniciándose así la masificación de su consumo. Jean Nicot, en 1560,

### RESUMEN

El fumar tiene una historia casi tan antigua como la propia hoja del tabaco, aunque en realidad el acto de fumar se instauró en la sociedad, en general, después del descubrimiento de América, considerándose incluso beneficioso para la salud, y admitiéndose como un convencionalismo social de la alta nobleza. En el siglo XVI comenzaron a aparecer los primeros detractores pero tuvieron que pasar todavía muchos años hasta llegar al siglo XX cuando se comenzara a relacionar tabaquismo con cáncer, paradójicamente unos años después de que se iniciara la comercialización a nivel industrial de este hábito. En la actualidad se intenta la concienciación social hacia la prevención sanitaria. La declaración de Varsovia, el Convenio Marco y otras medidas sanitarias frente al tabaquismo, son claros ejemplos de esta inquietud médica-social que intenta desterrar el convencionalismo social bien visto del fumar en aras de una prevención y una mayor calidad de vida de los individuos.

**Palabras clave.** Tabaquismo. Dependencia nicotínica. Cáncer de pulmón. Prevención.

envió a su soberana Catalina de Médicis unas hojas de tabaco trituradas (rapé) para alivio de las frecuentes migrañas que ésta padecía. La reina se convirtió en consumidora habitual y a su vez divulgadora de las excelencias del rapé. El nombre genérico que recibe la planta del tabaco, *Nicotiana*, propuesto por el naturalista sueco Linneo, autor de la clasificación de las plantas, hace alusión precisamente a Nicot.

No sólo no parecía dañino sino que, por el contrario, se aconsejaba para la buena salud. Cada pueblo disponía de su propio ritual para su consumo, asociándolo a propiedades medicinales, privilegios místicos o sociales incluso para firmas de paz. La Santa Inquisición, aún sin rigor científico, ya preco-

nizó que “sólo Satanás podía conferir al hombre la facultad de expulsar humo por la boca”.

Fue Nicolás Monardes, hacia 1570, quien divulgó las propiedades curativas del tabaco en su obra la *Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales*, describiéndose hartas virtudes medicinales para “los dolores de cabeza, de estómago, de quijada, de muelas, envaramientos de las cérvezas y pasiones de junturas, hinchazones o apostemas frías, para heridas recientes como cuchilladas, golpes, punturas y otra cualquier herida, llagas viejas, tiñas...”, e... ¡incluso para el asma!. Era la “herba panacea”.

Continuaron apareciendo publicaciones a favor del tabaco, como por ejemplo la obra de Juan de Cárdenas, *Problemas y secretos maravillosos de las Indias*, editada en México en 1591, o la *Historia de los Indios de Nueva España*, de Fray Toribio de Benavente o Motolinía. Sin embargo, ésta también fue la época de los grandes detractores del consumo de esta planta. Algunos opinaban que el tabaco tenía propiedades demoníacas y así, por ejemplo, el Rey Jaime I de Inglaterra se refería al tabaco diciendo: “Es una costumbre molesta para los ojos, repugnante al olfato, dañina para el cerebro, nociva para el pulmón y cuyo humo negro y pestoso tanto recuerda a los pavorosos efluvios que brotan de la sima sin fondo del averno Estigiano”, que bien pudiera ser la opinión actual de los que no aceptan el humo de un cigarrillo en su entorno.

En la segunda mitad del siglo XVI el tabaco se extendió, a través de Portugal, a los Balcanes, Persia, India, China, Japón y África, y rápidamente fue conocido también en Turquía, Rusia, Países Escandinavos, Holanda y Alemania; adquiere categoría económica en el comercio internacional y en las agriculturas americanas y europeas. La Habana llegó a ser el centro de difusión del tabaco indiano, existiendo constancia de que por aquella época la venta pública de tabaco ya era un gran negocio. A finales del siglo XVI ya se habían establecido fuertes relaciones mercantiles entre los distintos territorios de España en las Indias, y ya existía un comercio interamericano del tabaco. Sin embargo, son de entonces, también, las primeras disposiciones legales españolas contra el tabaco como la primera prohibición de 1557 contra su comercio en la Habana. En el siglo XVII su cultivo sería ya universal, superando a otras plantas traídas también del Nuevo Mundo como la patata.

El Papa Urbano VIII prohibió en 1642, bajo pena de excomunión, el consumo de tabaco en todas las iglesias de la diócesis de Sevilla, ante el escándalo

que constituía su uso por parte de los sacerdotes incluso al oficiar la misa. En 1650, su sucesor Inocencio X prohibió también su uso en la Basílica del Vaticano.

La primera referencia de la posible relación entre el tabaco y el cáncer se debe al médico londinense John Hill<sup>3</sup> en 1761. Describía el desarrollo de, al menos, seis «pólips» en pacientes con una afición desmedida por la inhalación de rapé, dos de los cuales tenían características clínicas inequívocas de un proceso canceroso.

En el siglo XVIII se aspiraba el tabaco en polvo por la nariz, siendo de tal importancia en la nobleza del rococó que incluso había un manual para ofrecerlo y aspirarlo, aunque Diderot escribía: “con sólo una pequeña cantidad, se irritan las mucosas y el tabique nasal, provocando repetidas contracciones que presionan de tal modo los diminutos botones y las glándulas distribuidas por el tejido, que éstas destilan mucosidades como si se tratara de una esponja estrujada en la mano”. En 1880 James Bonsack facilitaba el liado de cigarrillos, que hasta entonces se hacía manualmente, inventando una sofisticada máquina que producía 200 cigarrillos por minuto. Comenzaba la industria del tabaco y todo estaba listo para su consumo y comercialización mundial, porque... “el tabaco era aconsejable para la salud, era aromatizante de lugares insalubres y no podía faltar en los ambientes de la alta alcurnia”.

En 1928, Schnonherr propuso la idea de que los cánceres de pulmón en mujeres no fumadoras podían estar causados por la inhalación del humo de sus maridos fumadores.

En 1935, Fritz Lickint<sup>4</sup> publicó una elegante revisión sobre las investigaciones encaminadas a establecer la relación entre cáncer y el consumo de cigarrillos, en la que se describían interesantes estudios para aquella época, en autopsias, en experimentos en animales y descripciones clínicas al respecto, que no dejaban ya entonces casi ninguna duda de la relación entre el cáncer de pulmón y el fumar. En ese momento nadie le prestó ninguna atención.<sup>4</sup> Cuatro años más tarde estudios más sofisticados como los de Schairer y Schöniger<sup>4</sup> confirmaban lo mismo.

En los años 50's Hoffman establecía de forma inequívoca que el hábito de fumar incrementaba el riesgo de padecer cáncer de boca, cuello, esófago, laringe y pulmón. Después el riguroso trabajo epidemiológico de Richard Doll y Bradford Hill<sup>5</sup> demostraba, sin lugar a dudas, la relación entre el cáncer de pulmón y el hábito de fumar.

A finales de la década de los años setenta ya existía una preocupación social y en 1981 se publica el

primer estudio que demostraba, de manera concluyente, una incidencia de cáncer de pulmón en mujeres japonesas no fumadoras, casadas con fumadores. Aún así las empresas tabacaleras diseñaban –¡con la colaboración del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.!– nuevos métodos (los filtros o los cigarrillos ligeros en alquitrán y en nicotina...) con el fin de hacer creer que los cigarrillos, de esta forma, podían ser menos dañinos.

#### EL PRESENTE DE LAS PRIMERAS EVIDENCIAS A LA LEGISLACIÓN PREVENTIVA

A lo largo de muchos años se ha legislado sobre el uso del tabaco<sup>6</sup> pero es ahora cuando de forma más decidida se está intentando la concienciación social hacia la prevención sanitaria para desterrar el convencionalismo social bien visto del fumar en aras de una prevención y una mayor calidad de vida de los individuos.

Fue en el año 2002 cuando se ponía la primera piedra en esta dirección a nivel mundial con la Declaración de Varsovia<sup>7</sup> en que los políticos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ponían de acuerdo en la necesidad improrrogable de hacer un Mundo libre de humo procedente del tabaco. El segundo hecho histórico fue la firma del Convenio Marco<sup>8</sup> para el control del tabaco que se aprobó unanimemente por 192 países miembros de la OMS, durante la Asamblea Mundial de la Salud celebrada en Ginebra el 21 de mayo de 2003, y que representaba el primer tratado internacional de salud pública auspiciado por la OMS en un intento, diríamos ya a la desesperada, en función de toda la información científica acumulada desde 1980 respecto a los efectos dañinos del tabaco, por regular un producto que no en vano mata prematuramente a la mitad de sus consumidores habituales. Este Convenio nace, a nivel mundial, en respuesta a la epidemia del tabaco, en un mundo globalizado, y que principalmente se comunica a través de la publicidad y el patrocinio y cuya diana son, en gran medida, los niños y adolescentes como población más receptiva y a la vez más vulnerable. Posteriormente, se han ido estableciendo otras medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladoras de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco.

#### EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE TABAQUISMO, DROGODEPENDENCIA Y BASES GENÉTICAS DEL HÁBITO

Durante los años 60's el concepto de fumar se fundamentaba en estar arraigado al convencionalis-

mo social y a la condición del individuo de ser “progre” o moderno. En este sentido fue clara y determinante la influencia de los intereses económicos de muchos países y de empresas tabaqueras.<sup>9</sup> Despues, el consumo pasó a ser considerado como una dependencia en los 70's y a mediados de los 80's se enunciaba como una adicción. Durante los años 90's se fue instaurando lo que se empezaba a denominar como la “clínica del fumador”.

Hoy día en nuestro actual siglo XXI, desde el punto de vista sanitario, el fumar se considera como una drogadicción por la nicotina,<sup>10</sup> término que define una situación relacionada con el consumo de sustancias que provocan conductas relacionadas con la dependencia como puede ser el caso de la nicotina. Porque está claro que hay que diferenciar habituación (o hábito) –término de preferencia para los fumadores– de adicción.

**La habituación** es el consumo repetido de una determinada droga que se caracteriza por:

1. Un deseo no compulsivo, de continuar consumiéndola para mejorar la sensación de bienestar;
2. Una moderada tendencia a aumentar gradualmente la dosis;
3. Un cierto grado de dependencia física pero con ausencia del síndrome de abstinencia, y
4. Ciertos efectos que perjudican al individuo.

**La adicción**, por el contrario, se caracteriza por:

1. Un fuerte deseo o necesidad (compulsión) de seguir consumiendo;
2. Conseguir la droga a través de todos los medios posibles;
3. Dependencia física y psicológica provocadas por la droga, y
4. Claros efectos perjudiciales tanto para el individuo en sí como para la sociedad.

Una de las primeras clasificaciones del tabaquismo fue la de hábito de fumar y no como adicción porque se argumentaba que, como sucede también con la cafeína, produce efectos que no son comparables con los de otras sustancias como el alcohol, los barbitúricos, la heroína o la cocaína. Pero este concepto vuelve a sufrir modificaciones cuando la Oficina Nacional de la Salud de EE.UU. en 1988 rectifica los criterios primarios para la drogadicción del tabaco definiendo claramente el efecto psicoactivo de la nicotina como sustancia que crea adicción ya que los procesos farmacológicos y conductuales que determinan

la adicción son similares a aquellos que determinan la adicción a drogas tales como la heroína o la cocaína. Más tarde la OMS en 1992 en su *Clasificación Internacional de Enfermedades*, señala la dependencia a la nicotina y se reconoce el efecto adictivo de esta sustancia, entendiéndose como dependencia un patrón desadaptativo de consumo de una sustancia que conlleva un deterioro o distrés clínicamente significativo, y que se caracteriza por, al menos, tres de los siguientes síntomas durante un periodo continuado de 12 meses: 1) necesidad de cantidades crecientes de cigarrillos (Tolerancia); 2) el efecto disminuye con su consumo continuado (Tolerancia); 3) síndrome de abstinencia; 4) se fuma para aliviar el síndrome de abstinencia, y 5) se termina fumando con mayor frecuencia y durante más tiempo de lo que inicialmente se pretendía.

Fumar representa mucho más que la dependencia física a la nicotina ya que con el paso del tiempo el fumador pasa a recibir estímulos sociales, conductuales o culturales que refuerzan el establecimiento de la dependencia psicológica y son tanto el componente psicológico como el físico de la dependencia los que contribuyen al mantenimiento del hábito.

En cuanto a la dependencia física, la nicotina después de ser inhalada tarda unos siete segundos en atravesar la superficie alveolar de los pulmones, entrar en el torrente sanguíneo y alcanzar el cerebro. Este es el tiempo que se precisa para que se manifiesten los efectos del tabaco a nivel cerebral, como la sensación de placer experimentada por el fumador, el supuesto aumento de la concentración mental, la estabilidad del estado de ánimo o la disminución de la ansiedad. Es la exposición mantenida de las neuronas a la nicotina lo que produce la dependencia física. Desde el primer momento las neuronas se sobreexcitan y este estado inicial se "memoriza", lo que produce una adaptación a la respuesta frente a nuevas excitaciones por más nicotina. Esta adaptación está reglada precisamente por la necesidad de volver a excitarse. Se estima que un 50% de los fumadores son dependientes de la nicotina ya que en ellos, en un periodo de 12 meses de forma continuada se advierte tolerancia, síntomas de abstinencia (como ya se ha explicado), un deseo persistente de fumar, un gasto de tiempo considerable para consumir u obtener tabaco y no cesar de fumar a pesar de conocer los riesgos que conlleva para su salud.

En cuanto a la dependencia nicotínica psicológica ésta se produce cuando se ha instaurado el hábito de fumar, momento en el cual el fumador, que fue ocasional y que ahora es costumbrista, comienza a aso-

ciar una serie de estímulos ambientales al acto de fumar como puede ser el local donde se fuma como una sala de espera, un bar, un restaurante, un coche, en presencia de una persona en especial..., pero pueden ser otras circunstancias o factores emocionales como el estrés, la ansiedad, el aburrimiento, la soledad o incluso acontecimientos sociales como fiestas, reuniones de trabajo, encuentros con amigos o una primera cita. Cuando la propia conducta de fumar, el reforzamiento de la nicotina, los factores ambientales, el sabor y el olor del tabaco e incluso el manejo de un cigarrillo en la mano, se reúnen de forma repetitiva, el acto de fumar se convierte en agradable y es cuando hablamos de dependencia psicológica.

La dependencia psicológica está muy relacionada con el concepto de automatismo. Si imaginamos una situación, por ejemplo, de un fumador de un paquete diario, al cabo de cinco años se habrá llevado a la boca un cigarrillo unas 40,000 veces. Esta repetición lleva a un automatismo tal que el acto de fumar se convierte en un verdadero ritual claramente establecido y pautado repetido exactamente una vez tras otra como si de una obra teatral se tratara miles de veces ensayada sin opción a fallos. Un estado de dependencia psicológica define el comportamiento repetitivo del fumador y condiciona hasta tal punto su vida que el acto de fumar no puede faltar al levantarse por la mañana, después de desayunar, después de realizar el acto sexual..., después de comer; de estar pendiente del nivel de cigarrillos en el paquete, de la situación del paquete en el bolso, en la mesa, de la disponibilidad del encendedor... o por vivir cerca de una expendeduría de tabaco.

El primer hecho es la dependencia física y después la psicológica. Superar el deseo de fumar es lo más difícil para un fumador. Desde el punto de vista fisiológico la nicotina a través de los receptores colinérgicos es la responsable de la dependencia, tolerancia y síntomas de abstinencia. Después de unas horas en que los niveles de nicotina disminuyen en el organismo el fumador intenta, fumando, mantener esos niveles que cada vez deben ser mayores para lograr un mismo efecto o incluso menor. Durante el sueño se produce una importante resensibilización a los efectos de la nicotina por lo que la mayoría de los fumadores coinciden en que los mejores cigarrillos son los primeros de la mañana.

Para explicar la tolerancia se pueden argumentar, al menos, tres razones fundamentales: 1) razones metabólicas por las que el tabaco induce la expresión de determinadas enzimas hepáticas que incrementan la tolerancia a determinados hidrocarburos de la combustión de algunos alquitranes; 2) razones

farmacológicas que explican la desensibilización de los receptores colinérgicos de la nicotina por una regulación en reverso al aumentar las concentraciones del agonista, y 3) razones psicológicas que explicarían las respuestas adaptativas y compensatorias que reducirían el impacto de las dosis de nicotina.

Por último, el síndrome de abstinencia se caracteriza por cefaleas, mareos, insomnio, irritabilidad, ansiedad y aumento del apetito con la consiguiente ganancia de peso corporal. También se puede observar, aunque los síntomas físicos suelen ser los dominantes, una falta de concentración mental para la realización de aquellas tareas laborales o manuales que estaban asociadas automáticamente al acto de fumar. En otras ocasiones otros síntomas, como los fallos de memoria, pueden ser secundarios a la situación primaria de ansiedad a la que se encuentra sometido el fumador en ausencia de la droga. Si son evidentes los cambios en el electroencefalograma con una disminución de la actividad de alta frecuencia que caracteriza el despertar y un incremento en la actividad de baja frecuencia que caracteriza la somnolencia.

Para explicar la dependencia psicológica, debemos tener en cuenta que la nicotina presenta propiedades reforzadoras por ejercer una acción de recompensa en el circuito cerebral a través de la vía dopaminérgica al inducir la secreción de dopamina en el cerebro lo que explica desde un punto de vista fisiológico la adopción de conductas repetitivas de autoadministración. En definitiva, los efectos subjetivos y de conducta de la nicotina están asociados a las acciones neuorreguladoras de esta sustancia sobre otros neurotransmisores como son la dopamina, la norepinefrina, la β-endorfina o la acetilcolina.

Lo que parece estar cada vez más claro es que el desarrollo, mantenimiento y cese del hábito del tabaquismo tienen una base genética<sup>11</sup> que condiciona la susceptibilidad individual para esta dependencia. Esta base genética se fundamenta en genes cuyo patrón es el mendeliano pero también en otros de herencia poligénica. Por supuesto y vistos los resultados a veces contradictorios sobre la influencia del genotipo en el hábito tabáquico, no se pueden descartar los factores raciales o étnicos que modifiquen la penetrancia de los posibles genes implicados. En este sentido se han llevado a cabo estudios, fundamentalmente en cohortes de gemelos, buscando factores ambientales que pudiesen influir sobre una misma base genética como puede ser el haber recibido una educación en las mismas condiciones por padres biológicos o adoptados o en ambientes diferentes. El objetivo es buscar la posible asociación de determinados genes a la adicción al

tabaco en dos sentidos: uno, la influencia del genotipo en la adquisición del hábito durante la infancia o la juventud y otro, la influencia del genotipo en el mantenimiento del consumo durante la edad adulta. En general, los estudios sobre la asociación entre variantes (polimorfismos) de genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de la nicotina o en los mecanismos de neurotransmisión, y la aparición y mantenimiento del hábito tabáquico, han ofrecido una mayor concordancia entre gemelos monocigóticos que entre dicigotos, lo que demuestra una correlación entre genotipo y hábito.

Así, los genes relacionados con el metabolismo de la nicotina podrían estar claramente implicados. El metabolismo de la nicotina tiene lugar en el hígado y en él intervienen enzimas de la familia de los citocromos P450 que la transforman en cotinina. El aclaramiento de nicotina es menor en fumadores por lo que se podría pensar en esos genes cuya expresión depende de los niveles de nicotina. De hecho uno de estos genes, el CYP2A6, y concretamente el alelo CYP2A6\*2, que contiene leucina en lugar de histidina en el codón 160, codifica una proteína inactiva que parece asociarse a una mayor predisposición al consumo de tabaco.

Pero no podemos olvidar que la nicotina actúa en el sistema nervioso central sobre receptores neuronales interfiriendo o regulando distintos sistemas de neurotransmisión y, así, se conoce que los efectos placenteros derivados del consumo se relacionan estrechamente con la estimulación de las llamadas vías dopaminérgicas o catecolaminérgicas<sup>12</sup> de las que la más implicada es la mesolímbica que se extiende desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens y la corteza frontal. Las proyecciones que llegan a este núcleo, la amígdala y el hipocampo, se asocian al reforzamiento de los efectos de la nicotina sobre la memoria y al deseo de consumir, además de los cambios anímicos asociados al síndrome de abstinencia. Las proyecciones que se dirigen hacia la corteza cerebral prefrontal, orbitofrontal y del cíngulo anterior se asocian a las vivencias generadas por la droga, su consumo y la necesidad de seguir consumiéndola. También se sabe que existen conexiones entre las neuronas gabaérgicas del núcleo accumbens con el área tegmental ventral y que las proyecciones glutamatergicas del cortex frontal también se asocian al núcleo accumbens y al área tegmental ventral. Así las cosas los genes que regulan los flujos de dopamina, cuyos niveles se incrementan con la nicotina estimulando los ganglios basales, especialmente en el núcleo accumbens, al igual que otras drogas como la cocaína o la morfina, serían unos

buenos candidatos para estar implicados en el hábito tabáquico. Se han clonado los genes que codifican los cinco receptores conocidos para dopamina (DRD1 a DRD5). De ellos uno de los alelos del DRD1 (polimorfismo que supone un cambio de una adenina por guanina de la región promotora) es más frecuente en fumadores que en no fumadores. También, un polimorfismo en la región 3' no codificante del gen DRD2 se asocia con una menor disponibilidad de receptores de dopamina en el cuerpo estriado. Si esto fuera poco se ha visto que proteínas que recaptan la dopamina en los surcos sinápticos, como la proteína DAT, también podrían estar relacionadas. Un polimorfismo del gen que la codifica, el SLC6A3, se ha asociado con valores endógenos elevados de dopamina, con una menor predisposición a desarrollar el hábito tabáquico, con un inicio en el consumo más tardío, con una mayor facilidad para su abandono y con mayores tiempos de abstinencia.

Los sistemas serotoninérgico, colinérgico, opioide, aminoacidérgico, cannabinoides o las vías relacionadas con los niveles de óxido nítrico, constituyen otras vías de estudio para comprender mejor las bases genéticas del hábito al tabaco y para la consecución de futuras alternativas de tratamiento para la deshabituación.

#### EL PROBLEMA SANITARIO EN CIFRAS DE LAS PROPIEDADES CURATIVAS DEL TABACO A LA FISIOPATOLOGÍA

La " hierba panacea " hoy se considera un "veneno". La acumulación de datos científicos y epidemiológicos así lo están demostrando aunque, en muchos

casos, esto no sea admitido por los propios afectados por este hábito, por las empresas tabaqueras y ni siquiera por aquellas autoridades públicas que lo autorizan. Porque la realidad es que 1,300 millones de personas (33% de los adultos) fuman en el mundo; fuman el 25% de las mujeres, el 50% de los hombres y el 29% de los adolescentes; el 75% de los fumadores habitan en países más desfavorecidos; el 19% del colectivo médico fuma; los padres del 70% de los fumadores fumaban; la edad del inicio del consumo es de menos de 13 años y 6,000,000,000,000 de cigarrillos se fuman cada año en el mundo.

Se trata de la primera causa de muerte evitable en el mundo a pesar de que se calcula que un 33% de las personas tiene experiencia directa, por familiares, amigos o conocidos, de la estrecha relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón; de que sólo el 60% de los fumadores considera que dejar de fumar es el mejor modo de prevenir el cáncer de pulmón y de que el 43% de los fumadores persiste en su hábito a pesar de padecer una enfermedad respiratoria o cancerígena. Es, por otra parte, la segunda causa de muerte ya que unos cinco millones de personas mueren cada año en el mundo por enfermedades que se relacionan con el consumo del tabaco, cifra que representa más que las debidas al SIDA, suicidios, homicidios, incendios y drogas ilegales en conjunto e igual que las muertes por SIDA más las de malaria y más las debidas a enfermedades vacunables infantiles. Además, cada 10 segundos una nueva víctima mortal en el mundo es a causa del tabaco; existe un riesgo 20 a 40 veces mayor de padecer cáncer de pulmón en fumadores; la esperanza de vida de un fumador que fume 20 ciga-

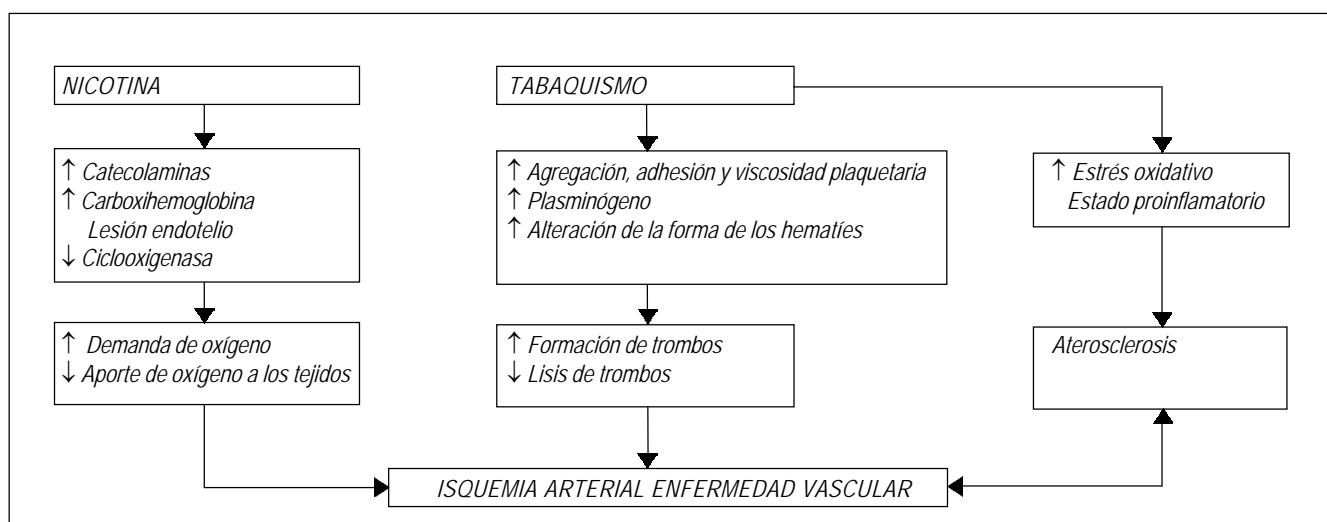


Figura 1. Efecto global del tabaquismo, y en particular de la nicotina, sobre la isquemia arterial y la enfermedad vascular.<sup>13</sup>

rrillos diarios durante 25 años es un 25% menor que la de un no fumador (para una expectativa normal de vida entre 70 y 80 años, una expectativa de 50 a 60 años); la supervivencia media tras el diagnóstico es de sólo 13 meses y si se extirpa el tumor quirúrgicamente la supervivencia del 50% de los pacientes puede ser de cinco años, y por si estos datos no fueran suficientes el 60% de los no fumadores están expuestos al humo ambiental debido al tabaco (HAT).

Concretamente, el 33% de todas las muertes en personas adultas, el 87% de los casos de cáncer de pulmón, el 30% de todas las muertes por cáncer, el 82% de las muertes por enfermedad pulmonar y el 21% de las muertes por cardiopatías se deben al consumo del tabaco. El fumar es la causa de unas 30 enfermedades, en especial de las cardio- o cerebrovasculares, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del cáncer.

A parte de que la combinación de tabaco y embarazo claramente es una circunstancia de "mala esperanza" aunque muchas gestantes no tengan asumido que el consumo de tabaco durante la gestación ocasiona una reducción de los índices somatométricos (peso, talla y perímetro craneal) del recién nacido que puede afectar gravemente a la salud y al desarrollo del feto, las consecuencias principales del consumo de tabaco son las enfermedades cardio- y cerebrovasculares y el cáncer.

Con relación a la enfermedad cardiovascular (Figura 1) las consecuencias de la nicotina en sí y del tabaquismo, en general, se han demostrado claramente.<sup>13</sup> Tanto los niveles de nicotina, a través de las vías catecolaminérgicas, ya explicadas, como el tabaquismo a través de la alteración de la función plaquetaria y de la inducción de estados de estrés oxidativos o proinflamatorios, producen una situación de isquemia arterial que compromete muy seriamente la función vascular.

Pero el problema más importante en salud pública son las consecuencias que presenta el consumo del tabaco con relación a la aparición de cáncer y enfermedad pulmonar.

Si se analiza la composición química de un cigarrillo<sup>14</sup> que se fuma se llegan a aislar más de 4,000 compuestos químicos bioactivos de los cuales, y esto es lo más grave, 60 son compuestos carcinogénicos, ya que se ha demostrado en animales que la administración intratraqueal o subcutánea de algunos de estos hidrocarburos poliaromáticos producen claramente un cáncer experimental. Se ha demostrado fehacientemente que los cánceres de pulmón, laringe, faringe, esófago, cavidad oral, páncreas, vejiga y pel-

vis renal se relacionan estrechamente con el consumo de tabaco. También se ha demostrado que el tabaco puede ser un factor condicionante de otros tipos de cáncer como el colorectal, el adrenal, gástrico, de útero, cervical y hepático así como de leucemias mieloides. El resto de cánceres todavía no está claro si su aparición se relaciona con el consumo de tabaco.

Claramente el cáncer de pulmón es el que más incidencia tiene en relación con el consumo de tabaco<sup>15</sup> y a pesar de que los tratamientos<sup>16</sup> y las pruebas diagnósticas de detección precoz<sup>17</sup> –que son fundamentales– avanzan muy significativamente, lo cierto es que 87% de los casos de cáncer de pulmón y 82% de las muertes por enfermedad pulmonar se deben al tabaco.

La realidad es esta y no otra aunque algunos intereses comerciales quieran hacer creer otra cosa y a pesar de que los drogodependientes de esta droga no puedan asumirlo precisamente condicionados por su adicción.

Es posible que un pequeño porcentaje de fumadores no padezca nunca un cáncer de pulmón o si lo padece sea a una edad cercana a la expectativa normal de vida actual, pero eso, como en una ruleta rusa, dependerá del azar de disponer de un gen inactivador de un protooncogén que proteja a una edad temprana, aunque esta posibilidad de la predisposición genética o protección genética, que se comentará más adelante, no parece que sea algo muy probable vista la casuística de que tan sólo 2% de los pacientes con cáncer de pulmón son no fumadores.

Se distinguen dos tipos principales de cáncer de pulmón, el de células grandes o macrocítico y el de células pequeñas o microcítico en función de cómo se ven las células cancerosas en el microscopio. Cada uno de estos tipos de células crece y se disemina de forma diferente y responden también de forma diferente a los tratamientos. Así, el cáncer de pulmón de células grandes es más común que el cáncer de pulmón de células pequeñas y, en general, crece y se disemina con más lentitud. El consumo de tabaco se relaciona más con el cáncer de pulmón de células escamosas y microcítico que con el adenocarcinoma y el de células grandes. A su vez, el cáncer macrocítico puede ser de tipo carcinoma de células escamosas (también llamado carcinoma epidermoide), de tipo adenocarcinoma o de tipo carcinoma de células grandes.

Los síntomas más comunes del cáncer de pulmón son los persistentes que no desaparecen y que empeoran con el tiempo; dolor constante en el pecho; tos con flemas con sangre; silbidos; ronquera; falta de aire; pulmonías o bronquitis recurrentes; hinchazón del

cuello y de la cara; pérdida de peso y falta de apetito; fatiga— entre otros.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con cáncer de pulmón de células grandes se suelen tratar con cirugía y criocirugía. La radioterapia y la quimioterapia pueden también usarse para hacer más lento el progreso de la enfermedad y para controlar los síntomas. Para aquellas situaciones en que las células son pequeñas, que se diseminan con más rapidez, se suele aplicar quimioterapia con el objeto de alcanzar a un mayor número de células de forma sistémica si es que se hubiera producido ya la metástasis, como así se descubre en muchos de los casos cuando se diagnostica un cáncer de pulmón. También se puede utilizar radioterapia dirigida al tumor en el pulmón o a los tumores en otras partes del cuerpo (como en el cerebro). En algunos pacientes se aplica la llamada irradiación craneal profiláctica dirigida al cerebro aun cuando no se hubiera detectado metástasis cerebral. La cirugía es una estrategia que se aplica en pocos casos de cáncer de pulmón microcítico.

#### FACTORES CONDICIONANTES DE RIESGO PARA PADECER CÁNCER DE PULMÓN POR EL TABACO

El riesgo de desarrollar un cáncer puede variar de acuerdo con el tipo de cigarrillo que se fuma. Evidentemente, el riesgo disminuye si se fuman cigarrillos con filtro de tal forma que el riesgo es unas siete veces mayor si se fuman cigarros sin filtro o en pipa. Por otra parte, los cigarrillos mentolados pueden aumentar el riesgo ya que el mentol facilita la absorción de monóxido de carbono y causa una mayor retención del humo del tabaco en el pulmón porque restringe la ventilación. Paradójicamente, los cigarrillos “light” –o suaves– que se idearon para aumentar la seguridad del fumar, no presentan menor riesgo de cáncer sino que por el contrario en los últimos 30 años han favorecido una localización periférica de adenocarcinomas en contraste con la localización focalizada de cánceres escamosos. La menor concentración en este tipo de cigarrillos del agente adictivo que es la nicotina, condiciona que los fumadores consuman un mayor número de cigarrillos por día para neutralizar esta menor concentración, e incluso a realizar inhalaciones más profundas lo que hace que los carcinógenos alcancen regiones más distales y causen cánceres de localización más periférica.

Un riesgo ignorado es el tabaquismo pasivo<sup>18-20</sup> que se produce con el humo ambiental del tabaco y

que se conoce como HAT y que es la causa de cáncer de pulmón de células escamosas en los llamados fumadores pasivos. Se calcula que un 60% de las personas no fumadoras están expuestas al HAT. En lugares de ocio, como restaurantes y discotecas, se ha estimado, como media, que una exposición de ocho horas puede llegar a ser como fumar de forma activa hasta ocho cigarrillos al día en términos de N-nitrosodimetilamina, que es uno de los compuestos carcinógenos del HAT, por lo que no es de extrañar que sea en este sector laboral donde se de la mayor morbilidad y mortalidad asociadas al HAT. Es sorprendentemente llamativo cómo en muchos ambientes, a excepción de los centros sanitarios y educativos, la cifra de la concentración de la equivalencia del carcinógeno N-nitrosodimetilamina inhalado en el HAT en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , sea mayor de 2 que es el valor relacionado con un riesgo de cáncer de pulmón de 3/10.000 establecido por la *Environmental Protection Agency*.

Otro factor que condiciona el diagnóstico y el pronóstico de un cáncer de pulmón es el tiempo que transcurre desde el cese de fumar (dejar de fumar). Está claro, y así lo demostró un interesante trabajo de Simonato, *et al.*,<sup>21</sup> que el riesgo acumulado de fallecer por un cáncer de pulmón disminuye después de dejar de fumar en función de los años transcurridos desde ese momento, y así, por ejemplo, mientras que el riesgo acumulado en individuos que dejan de fumar a los 60 años de edad es de 9.9%, en aquellos que lo dejan a los 40 años es de 3.3%.

Por último, y dentro de los factores ambientales y ocupacionales,<sup>22</sup> se deben tener en cuenta, por ejemplo, la edad del inicio del consumo y la duración del periodo tabáquico,<sup>21</sup> enfermedades respiratorias previas como bronquitis, enfisemas o neumonías, o el efecto sinérgico por la exposición a otras sustancias como los asbestos, el arsénico o el radón.

En cuanto a los factores genético-moleculares el equilibrio entre la activación del metabolismo y la detoxificación de los carcinógenos presentes en el humo del tabaco determina el riesgo individual o de predisposición para desarrollar un cáncer. Así, los derivados que se producen en el metabolismo de los carcinógenos se unen covalentemente e irreversiblemente al ADN (ácido desoxirribonucléico) dando lugar a determinados aductos de ADN cuya concentración (que es directamente proporcional al número de cigarrillos que se fuman) es un índice de riesgo cancerígeno en fumadores. Esta concentración disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde que se dejó de fumar y si los mecanismos naturales de reparación del ADN<sup>23</sup> funcio-

nan correctamente. Si todo funciona a la perfección –que no siempre es así– los niveles de ADN no dañado pueden alcanzar los valores normales. Cuando algunos de estos mecanismos de reparación fallan las células poseerán ADN dañado y si éstas no sufren apoptosis o muerte celular, el ADN mutará inevitablemente dando lugar a una transformación celular fatal. Por si esto fuera poco los radicales libres presentes en el humo del tabaco pueden causar un daño oxidativo y hacer mutar también al ADN.

Así, uno de los eventos más importantes que se producen en la patogénesis del cáncer de pulmón a causa del tabaco son las mutaciones en el gen p53, generalmente transversiones G:C y T:A<sup>24</sup> y que son más frecuentes en mujeres fumadoras. Estas mutaciones se inducen por benzopireno –cancerígeno presente en el humo del tabaco–, y dan lugar a alteraciones en la proteína p53 que está involucrada en el control del ciclo celular, en la síntesis del ADN, en su reparación, en la diferenciación celular, en la transcripción génica y en la muerte programada de las células. Estas mutaciones en este gen se facilitan con el consumo de alcohol y se pueden determinar en el plasma de individuos fumadores.<sup>25</sup> El efecto de las mutaciones –dosis de cancerígeno dependientes– en el gen p53 que es un gen supresor de tumores, se basa en la activación de oncogenes que inhiben a determinados genes supresores de tumor. Se produce el llamado efecto cancerígeno potenciador o lo que es lo mismo el efecto sinérgico de la combinación de distintas mutaciones en diferentes genes con respecto al riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Así se han descrito efectos combinados entre las mutaciones en el gen p53 con las del gen p73;<sup>26</sup> en el gen MDM2<sup>27</sup> que es un regulador negativo del p53; en el gen EGFR<sup>28</sup> que codifica el receptor para el factor de crecimiento epidérmico; en los genes HGF y HGFR<sup>29</sup> que codifican el factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor respectivamente y que se encuentran sobre expresados por una parte el gen HGF en células alveolares de tipo II (ATII) y por otra el gen HGFR en adenocarcinoma; en el gen k-ras,<sup>30</sup> e incluso en el gen HSP90<sup>31</sup> que codifica la proteína de choque térmico hsp90 y que se ha demostrado que está implicada en el plegamiento, ensamblaje, maduración y estabilización de proteínas fundamentales para la supervivencia de células tumorales de pulmón.

Con relación a otros factores estrictamente genéticos como son el sexo o la etnia, aparte de tener en cuenta el posible distinto número de cigarrillos que se consumen, se requieren todavía muchos estudios para extraer algunas conclusiones fiables. Pero aún así y aunque en la actualidad la incidencia de

cáncer de pulmón en la mujer es menor que en el varón, entre los años 1930 y 1997, por ejemplo, en EE.UU. el carcinoma pulmonar en la mujer aumentó un 600% pero, además, las mutaciones en genes como p53, CYP1A1, GSTM1 y k-ras son más frecuentes en mujeres fumadoras que en hombres. Muchos estudios<sup>32</sup> confirman ya la mayor susceptibilidad de la mujer fumadora para padecer cáncer de pulmón postulándose distintas razones para explicarlo, muchas sin confirmar, como son las diferencias en los mecanismos de reparación del ADN, los factores dietéticos, la posible relación con infecciones por el virus del papiloma humano que se asocia al carcinoma cervical, los niveles aumentados de algunos factores de crecimiento cuya expresión está ligada al cromosoma X, o las causas hormonales. Este último aspecto es, posiblemente, el más probable ya que se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos en mujeres con menopausia incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón. De hecho se han demostrado<sup>33</sup> niveles muy altos de receptores para estrógenos tanto en células normales como en cancerígenas de pulmón.

En cuanto a las distintas etnias es remarcable la relevante variación de riesgo de padecer cáncer de pulmón. Así los últimos estudios epidemiológicos<sup>34</sup> han demostrado que, por ejemplo, los afroamericanos y hawaianos nativos son más susceptibles al cáncer de pulmón que los blancos, los japoneses americanos o los latinos.

#### PREVENCIÓN, ÉTICA CLÍNICA Y RESPONSABILIDAD Y CONCIENCIACIÓN SOCIAL

A nadie escapa que el problema del tabaquismo es una cuestión de Salud Pública considerándose por la OMS como la mayor causa evitable de morbilidad en los países desarrollados. Como bien deja claro el famoso epidemiólogo Richard Peto, la salud o la enfermedad del fumador se basa en tirar una moneda al aire; si sale cara es muy probable que muera de cáncer y si sale cruz es posible que muera por otras causas. Esta “ruleta rusa” condiciona –aún a pesar de que los fumadores no lo interpreten así– un coste socio-sanitario que la sociedad debe asumir ya que se trata de un asunto de salud pública con una incuestionable evidencia epidemiológica.<sup>35</sup>

Toda estrategia de prevención y control del tabaquismo –cuyo fin último es la salud del individuo y el ahorro en costes sanitarios para la colectividad– debe abordarse desde dos puntos de vista. Uno, aquel que se dirige hacia la terapia de una adicción

y sus consecuencias en el fumador y, otro, el que se orienta hacia la concienciación responsable y social en todas sus distintas vertientes para evitar el tabaquismo. Ambos aspectos deberían incluirse en la cartera de servicios sanitarios de un país.

El primer aspecto se logrará facilitando un tratamiento médico de las enfermedades relacionadas con el consumo del tabaco pero además ofreciendo una ayuda efectiva y concreta a los pacientes adictos para que logren dejar de fumar y reducir, así, el riesgo de recidivas mediante actuaciones no solamente terapéuticas y farmacológicas sino también psicosociales. Aunque hasta hace muy poco el dejar de fumar se consideraba como una misión de elección y libertad individual del fumador, hoy día existe el concepto de que el tabaquismo debe considerarse como una enfermedad susceptible de ser tratada ya que no en vano es el trastorno adictivo más común y a la vez más difícil de tratar dada su condición de enfermedad crónica con frecuentes recidivas y recaídas. Se admiten como tratamientos de eficacia probada los manuales de autoayuda con materiales personalizados; el consejo médico presencial o telefónico; las intervenciones psicológicas mediante tratamientos individuales, grupales o aversivos; las intervenciones farmacológicas con sustitutivos de la nicotina en forma de chicles, parches, nebulizadores nasales, inhaladores o tabletas sublinguales, o el tratamiento farmacológico con bupropión, nortriptilina y clonidina. La disminución progresiva del número de cigarrillos no se considera un método efectivo para dejar de fumar ya que como sucede con la mayoría de las drogas, el tratamiento de deshabituación requiere el cese drástico del aporte de la sustancia adictiva y en el caso del tabaco la barrera por debajo de los 10 cigarrillos diarios es difícil de superar. El fumador siente la falsa sensación de control sobre su dependencia, lo que constituye para él un motivo suficientemente justificado para posponer la decisión de dejar el tabaco. Una última y más reciente estrategia es la preparación de una "vacuna" para dejar de fumar<sup>36</sup> que pretende bloquear las sensaciones de placer que produce la nicotina en los adictos mediante anticuerpos que captan a las moléculas de nicotina e impiden su paso a través de la barrera hematoencefálica hasta el cerebro. Hoy por hoy, el gasto que suponen las terapias antitabaquismo que ascienden a unos 800 millones de euros al año ha dado como resultado una tasa de éxito de tan sólo el 20%.

El fracaso en el segundo campo de actuación de concienciación responsable y social en todas sus distintas vertientes para evitar el tabaquismo, se explica en gran parte por la deficiente toma de conciencia

de nuestra sociedad, de nuestros gobernantes y, aunque parezca incomprensible, de los propios profesionales de la sanidad que, aunque ahora su tasa de tabaquismo es de cerca del 20%, hasta hace poco tiempo superaba la media de la población general española. Para lograr la concienciación social, tanto del que fuma para fomentar su propia salud como del no fumador en cuanto al riesgo para la salud que conlleva el tabaquismo, se deberán adoptar políticas de espacios libres de humo del tabaco, la desaparición de su publicidad y del patrocinio de marcas, así como el establecimiento de políticas fiscales del tabaco. También, serán necesarias aquellas medidas que aseguren una protección real de los menores frente al tabaco. Las leyes en este sentido deben cumplirse y hacerlas cumplir estrictamente y no se trata deadir, reprimir o censurar a los fumadores, como ellos piensan, ni coartarles siquiera su libertad; se trata de asegurar también la libertad del que no desea fumar y el derecho a la salud del que opta por no hacerlo. Es una cuestión de conciencia cívica.

La cuestión clave es quién debe establecer las normas. Si lo que pretendemos es velar por la salud pública de los individuos en un país democrático tendrá que ser el gobierno y las propias administraciones las que legislen al respecto para salvaguardar el derecho de los no fumadores y el de los niños y adolescentes. Si lo que se pretende es actuar desde un punto de vista sanitario y médico tendrán que ser los facultativos, como expertos en el tratamiento y la prevención de las enfermedades, en este caso de una adicción, los encargados de aconsejar.

En este último supuesto entra en consideración el concepto de ética clínica<sup>37</sup> referida a que, en situaciones de toma de decisiones a la "cabecera" del paciente, el deber de beneficencia precisa tener en cuenta la autonomía de la persona e incorporar también el criterio de equidad social. El argumento ético, por esta razón, adquiere un significado ineludible ya que se trata de intervenir sobre estilos de vida que llevan riesgos para la salud. El profesional médico, en estas circunstancias, está obligado, en las culturas occidentales, a cultivar la salud de los individuos pero, claro está, respetando la libertad del paciente como ciudadano. En el caso del fumador la situación se complica más si cabe ya que hay que tener muy en cuenta la diferencia entre el ejercicio de la libertad formal o aparente y la toma de decisiones verdaderamente libres o voluntarias. Así, un fumador enciende su cigarrillo en un ejercicio de aparente libertad sin que esto constituya consecuentemente una conducta verdaderamente libre ya que le falta voluntad para abstenerse. Porque se ha de tener en cuenta

también, que los primeros cigarrillos son fruto de una moda o una presión de grupo y eso no es precisamente un modelo de independencia sino más bien una falta total de autonomía.

Por esta razón, el siguiente interrogante es si la intervención del profesional médico es legítima. El profesional médico está legitimado para aconsejar el abandono del tabaco en un acto que no es de imposición sino de proposición. Pero está legitimado por la sencilla razón de que se sabe ya sin lugar a dudas que uno de cada dos fumadores fallece prematuramente a consecuencia de su adicción y esto para la sanidad es un riesgo que no es aceptable desde el punto de vista económico de gasto sanitario ni desde el punto de vista de salud pública. El médico se convierte en estas situaciones de la enfermedad adictiva en un "maestro", ya que su función es más educativa e instructiva –en aras de la prevención y el bienestar de los individuos– que curativa.

En definitiva, el tabaquismo es un problema mundial de salud pública que requiere la cooperación internacional por las devastadoras consecuencias sanitarias, sociales, económicas e incluso ambientales que conlleva. La solución la debe ofrecer la propia sociedad que debe reconocer que el fumador no es del todo responsable de su adicción y considerarle como un enfermo al que se le deben ofrecer todos los medios sanitarios al alcance –con cargo al gasto sanitario público– para superar su enfermedad adictiva y para el tratamiento de todas aquellas patologías que se deriven del consumo del tabaco. Ahora bien, en justa y clara reciprocidad en un acto de reflexión sobre los derechos y responsabilidades de cada individuo, el fumador debe colaborar activamente en este proceso en el que participan todos los ciudadanos.

La legislación de los gobiernos para la salvaguarda de los derechos sociales y sanitarios, y la propia concienciación de la sociedad de forma responsable, constituirán los dos pilares en los que se basen la prevención y la desaparición del tabaquismo.

#### REFERENCIAS

1. de las Casas Fray Bartolomé . Historia de las Indias. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.cervantesvirtual.com/servlet/SirveObras/02586281999194239932268/index.htm>
2. Nicot Jean. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.nimausensis.com/Gard/ImageMois/JeanNicot/JeanNicot.htm>
3. Redmond DE Jr. Tobacco and cancer: the first clinical report, 1761. *N Engl J Med* 1970; 282: 18-23.
4. Davey G, Egger M. The first reports on smoking and lung cancer – why are they consistently ignored? *Boletín de la OMS* 2005; 83. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0042-9682005001000020&script=sci\\_arttext&tlang=en](http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0042-9682005001000020&script=sci_arttext&tlang=en)
5. Doll Richard. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: [http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-3634200500400010&script=sci\\_arttext](http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-3634200500400010&script=sci_arttext).
6. Legislación sobre el uso del tabaco. Ministerio de Sanidad y Consumo. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/adolescencia/tabcaco/legislacion.htm>
7. Organización Mundial de la Salud. Declaración de Varsovia para una Europa libre de Tabaco. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.who.int/gb/fetc/PDF/inb4/sinb44a1.pdf>.
8. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco para el control del Tabaco. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PUB/sa56r1.pdf>
9. Hansen MD. Estrategias de la industria del tabaco en España: grupos de presión, marketing y publicidad al servicio de un producto adictivo. *Med Clin* 2005; 124: 220-2.
10. Marcos T, Godás T, Corominas J. Tratamiento de sustitución de nicotina frente a reducción progresiva en la deshabituación tabáquica. *Med Clin* 2004; 123: 127-30.
11. Barrueco M, Alonso A, González-Sarmiento R. Bases genéticas del hábito tabáquico. *Med Clin* 2005; 124: 223-8.
12. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349: 975-86.
13. Zamora A, Elosua R, Marrugat J. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. *Clin Invest Arterioscl* 2004; 16: 207-20.
14. Asociación Española contra el Cáncer. Radiografía del cigarrillo. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.aecc.es/ESP/Informacion+Cancer/Consejos+de+salud/Tabcaco/Radiografia+del+cigarrillo.htm>
15. Özlu T, Bülbül Y. Smoking and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 200-9. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.journalagent.com/pubmed/linkout.asp?ISSN=0494-1373&PMID=16100660>
16. Saijo N. Recent trends in the treatment of advanced lung cancer. *Cancer Sci* 2006; 97: 448-52.
17. Machida EO, Brock MV, Hooker CM, Nakayama J, Ishida A, Amano J, et al. Hypermethylation of ASC/TMS1 is a sputum marker for late-stage lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 6210-8.
18. Lopez MJ, Nebot M, Salles J, Serrahima E, Centrich F, Juarez O, et al. Measurement of exposure to environmental tobacco smoke in education centers, health centers, transport facilities and leisure places. *Gac Sanit* 2004; 18: 451-7.
19. Carrión-Valero F. Tabaquismo pasivo en el lugar de trabajo. *Med Clin* 2006; 126: 17-8.
20. Miró O, Nogué S. Acerca del cálculo de los riesgos del tabaquismo pasivo. *Med Clin* 2006; 127: 76.
21. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001; 91: 876-87.
22. Cassidy A, Myles JP, Liloglou T, Duffy SW, Field JK. Defining high-risk individuals in a population-based molecular-epidemiological study of lung cancer. *Int J Oncol* 2006; 28: 1295-301.
23. Liras A. Reparación del ADN en el control de las enfermedades. *Biología Org* 2004; 15: 1-3. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.biologia.org/?pid=5000&id=79&page=0>
24. Szymanowska A, Jassem E, Dziadziuszko R, Borg A, Limon J, Kobierska-Gulida G, et al. Increased risk of non-small cell lung cancer and frequency of somatic TP53 gene mutations in Pro72 carriers of TP53 Arg72Pro polymorphism. *Lung Cancer* 2006; 52: 9-14.

25. Hagiwara N, Mechanic LE, Trivers GE, Cawley HL, Taga M, Bowman ED, et al. Quantitative Detection of p53 Mutations in Plasma DNA from Tobacco Smokers. *Cancer Res* 2006; 66: 8309-17.
26. Schabath MB, Wu X, Wei Q, Li G, Gu J, Spitz MR. Combined effects of the p53 and p73 polymorphisms on lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 158-61.
27. Zhang X, Miao X, Guo Y, Tan W, Zhou Y, Sun T, et al. Genetic polymorphisms in cell cycle regulatory genes MDM2 and TP53 are associated with susceptibility to lung cancer. *Hum Mutat* 2006; 27: 110-7.
28. Yokoyama T, Kondo M, Goto Y, Fukui T, Yoshioka H, Yokoi K, et al. EGFR point mutation in non-small cell lung cancer is occasionally accompanied by a second mutation or amplification. *Cancer Sci* 2006; 97: 753-9.
29. Chen JT, Lin TS, Chow KC, Huang HH, Chiou SH, Chiang SF, et al. Cigarette smoking induces over-expression of hepatocyte growth factor in type II pneumocytes and lung cancer cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 264-73.
30. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer* 2006; 8: 30-8.
31. Senju M, Sueoka N, Sato A, Iwanaga K, Sakao Y, Tomimitsu S, et al. Hsp90 inhibitors cause G2/M arrest associated with the reduction of Cdc25C and Cdc2 in lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 150-8.
32. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung Cancer in Women: Emerging Differences in Epidemiology, Biology, and Therapy. *Chest* 2005; 128; 370-81. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://www.chestjournal.org/cgi/reprint/128/1/370>
33. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37: 153-9.
34. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, Pike MC, Kolonel LN, Henderson BE, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 333-42.
35. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 99-106. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: <http://jncicancerspectrum.oxfordjournals.org/cgi/content/full/jnci;96/2/99>
36. Vacuna antitabáquica (NicVAX(TM) de Nabi Biopharmaceuticals. [Consultado 22/05/2007]. Disponible en: [http://www.sedet.es/secciones/noticias/noticias.php?id\\_categoria=5&anyo=2005&mes=7](http://www.sedet.es/secciones/noticias/noticias.php?id_categoria=5&anyo=2005&mes=7)
37. Córdoba R, Altisent R. Ética clínica y tabaco. *Med Clin* 2004; 122: 262-6.

*Reimpresos:*

**Dr. Antonio Liras**

Dpto. Fisiología. Facultad de Biología.  
Universidad Complutense de Madrid.  
C/José Antonio Novais 2.  
28040 Madrid, España.  
Correo electrónico: [aliras@hotmail.com](mailto:aliras@hotmail.com)

*Recibido el 1 de febrero de 2007.  
Aceptado el 12 de junio de 2007.*