



Revista de Toxicología

ISSN: 0212-7113

revista@aetox.es

Asociación Española de Toxicología
España

Martín Ruiz, A.; Rodríguez Gómez, I.; Rubio, C.; Revert, C.; Hardisson, A.

Efectos tóxicos del tabaco

Revista de Toxicología, vol. 21, núm. 2-3, 2004, pp. 64-71

Asociación Española de Toxicología

Pamplona, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91921302>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Efectos tóxicos del tabaco

Martín Ruiz A, Rodríguez Gómez I, Rubio C, Revert C y Hardisson A

Área de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. 38071 La Laguna. S/C de Tenerife

Recibido 1 de Octubre de 2003 / Aceptado 29 de Noviembre de 2004

Resumen: A partir de los años 40 se inician investigaciones para relacionar el tabaquismo con la aparición de determinadas enfermedades, principalmente respiratorias y pulmonares. Desde entonces se genera una cascada de información epidemiológica y médica, que termina por considerar el consumo de tabaco como un problema de salud mundial. Como protección y promoción de la salud, la OMS insta a los gobiernos para que desarrollen programas específicos antitabaco. En este artículo se hace una revisión sobre la toxicidad de los componentes químicos del tabaco y los estudios más actuales sobre sus efectos en el organismo.

Palabras clave: Tabaco, nicotina, toxicidad, fumador activo, fumador pasivo.

Abstract: Tobacco toxic effects. As of 1940, investigations begin to relate nicotine with the appearance of certain illnesses, mainly respiratory and pulmonary diseases. subsequently, a cascade of epidemic and medical information is generated and concludes that the consumption of tobacco is a universal problem. in order to promote and protect health, the oms urges the governments to develop specific antitobacco programs. in this article reviews the toxicity of the chemical components of tobacco and the most current studies regarding the effects of said components on the organism.

Key Words: Tobacco, nicotine, toxicity, smokers, passive smoking.

Introducción

En la elaboración del tabaco se utiliza la hoja de *Nicotiana tabacum* de la que existen cuatro variedades: *brasiliensis*, *havanensis*, *virginica* y *purpúrea*. El tabaco recolectado se mezcla con diferentes sustancias aromatizantes, y se expone al aire o calor artificial. A la hoja obtenida se le añaden aditivos para mejorar el sabor y otras características y se trocea. Esta mezcla se envasa dentro de un cilindro de papel al que se le coloca en un extremo un filtro de celulosa, de mayor o menor porosidad, y que puede, además, contener otros materiales como carbón vegetal, etc [1,2].

Estudios epidemiológicos han demostrado la mayor incidencia de determinadas enfermedades en personas con el hábito de fumar y en fumadores pasivos [3], y de una mayor morbi-mortalidad. De ahí la importancia del reciente Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo [4]. En líneas generales este Plan pretende actuar a diferentes niveles [5]: prevención, control de lugares donde se fuma y potenciación del abandono del tabaco por lo que se financiarán algunos tratamientos farmacológicos para la deshabituación.

Componentes químicos del humo del tabaco

Las sustancias químicas contenidas en las hojas del tabaco son las precursoras de las más de 4000 sustancias que aparecerán en el humo de la combustión, el cual se divide en dos fases: fase gaseosa y fase sólida o de partículas. La separación de las fases se realiza pasando el humo del tabaco por un filtro tipo Cambridge, formado por agujas de vidrio muy finas que retienen las partículas dejando pasar la fase gaseosa [1]. Posteriormente se identifican las sustancias con espectrometría de masas, cromatografía gaseosa, etc, cuantificando resultados incluso en ng/ml [6]. Algunos de los componentes identificados en la fase gaseosa son los siguientes:

CO, CO₂, acetona, acetonitrilo, acetileno, NH₃, dimetilnitrosamina, HCN, metano, propano, piridina, metil clorhidrato, metil furano, NO_x, nitrospirrolidina, propionaldehído, 2-butano, 3-picolina, 3-binilpiridina, etc. De la fase de partículas se han aislado: nicotina, anilina, benzopireno, catecola, hidracina, naftalina, metil naftalina, metil quinolininas, NNK, fenol, pireno, quinolona, stigmasterol, tolueno, "brea", 2-naftilamina, 4-aminopifenil, etc.

Se observan variaciones cuantitativas de los componentes en los diferentes tipos de cigarros, debido a características del propio cigarro, tipo de filtros, factores de producción, uso de fertilizantes, métodos analíticos, etc. La International Agency for Research on Cancer (IARC) ha incluido algunos agentes químicos procedentes del humo del tabaco en el "Grupo I de carcinógenos humanos": benceno, Cd, As, Ni, Cr, 2-naftil-amino, cloro vinil, 4 aminobifenil y Be. Cuando se usan los piretroides como insecticidas en el cultivo del tabaco, algunos residuos de estos componentes pueden aparecer en el humo del cigarrillo [7,8]. En la tabla 1 se resumen las características de algunos componentes del humos del cigarrillo [9].

Toxicocinética del humo

La combustión del tabaco origina dos corrientes:

Correspondencia: Área de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 38071 La Laguna, Sta. Cruz de Tenerife, España. Fax: 922 319279; e-mail: obsgin@ull.es

Tabla 1. Características de los diversos componentes del humo de cigarrillo en la corriente principal y secundaria:

Características	Corriente principal	Corriente secundaria
Tamaño de partículas	0,1 - 1,0	0,01 - 1,0
Temperatura	800 - 900 °C	600 °C
pH	6,0 - 6,7	6,7 - 7,5
O ₂	0,16	0,02
CO	10 - 23 mg	25 - 100 mg
NH ₃	50 - 130	200 - 520
HCN	400 - 500	40 - 125
Nitrosaminas	10 - 40 ng	200 - 4000 ng
Acroleína	60 - 100	480 - 1500
NO _x	100 - 600	400 - 6000

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

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

Detallaremos a continuación la cinética de algunos de los componentes más importantes (nicotina, CO, gases irritantes y sustancias cancerígenas, radicales libres y oxidantes, metales y elementos radioactivos) y sus efectos tóxicos:

1. Nicotina

Es la responsable de la adicción al tabaco. La mayoría de los cigarrillos del mercado contienen 10 mg o más de nicotina, de la cual se inhala entre 1 y 2 mg/cigarrillo [10]. Es el alcaloide más importante (90 – 95 % del total de alcaloides). En el humo de los cigarrillos está principalmente en forma de sales ácidas (en el humo de los puros se encuentra en forma de sales básicas), por lo que su absorción a nivel bucal es mínima; de ahí la necesidad del fumador de hacer inhalaciones profundas para absorber la nicotina a nivel pulmonar, arrastrando consigo todas las sustancias tóxicas presentes en el humo. Del pulmón, a través de la circulación pulmonar, pasa a circulación arterial, por lo que accede al cerebro muy rápidamente, en un plazo de 9-10 segundos. Posteriormente se distribuye vía sanguínea por otros tejidos, como pulmón o hígado. El 90 % de la nicotina presente en circulación sistémica está libre en el plasma lo que facilita el transporte hacia el interior de las células y su unión a receptores específicos. La metabolización ocurre mayoritariamente en el hígado a través del citocromo P-450, formándose metabolitos sin capacidad adictiva: cotinina y nicotina 1'-N-óxido. La excreción de estos metabolitos, así como de la nicotina no meta-

bolizada (entre un 5 y un 10 %) se produce principalmente a través del riñón, dependiendo del pH de la orina (a pH ácido se favorece la eliminación). Otras vías de eliminación son la saliva, el sudor, la leche materna y a través de la placenta [1, 2]. A nivel cerebral una parte de la nicotina se transforma en metabolitos intermedios (como nornicotina) que pueden ser neurotóxicos, y actuar sobre los receptores colinérgicos nicotínicos en el SNC. Recientes investigaciones en ratas han demostrado que la nornicotina tiene efectos estimulantes en el aparato locomotor y refuerza los efectos de la nicotina [11].

Efectos: Inmediatamente después de la absorción, la nicotina va a producir una activación de las glándulas adrenales y una descarga de adrenalina que produce estimulación corporal y descarga súbita de glucosa, aumento de la presión arterial, la respiración y el ritmo cardíaco. Además, su potencial adictivo también se debe a que produce liberación de dopamina en las regiones del cerebro que controlan las sensaciones de placer y bienestar; hay que tener en cuenta que la nicotina crea tolerancia. En contraposición, dependiendo de la dosis de nicotina inhalada y del nivel de estimulación del sistema nervioso, la nicotina puede producir efecto sedante [10]. Se piensa que la adicción a la nicotina está mediada por sustancias, como el NO, que actúan como moduladores de la liberación de neurotransmisores. Se piensa que la activación de receptores nicotínicos puede regular la síntesis de NO. Hay una relación entre la nicotina y el NO tanto en el SNC, como en el periférico [12]. Algunos estudios ya han demostrado que a nivel neuronal la nicotina de los cigarrillos reduce la formación de neuronas en los fumadores, y la abstinencia de nicotina se acompaña de deterioro cognitivo [13]. En la tabla 2 se enumeran alteraciones ocasionadas por la exposición a la nicotina [2].

2. Monóxido de carbono

En los cigarrillos representa entre el 1,9 y el 6,3 % del humo, y en el humo de los puros está entre el 9,7 y el 12,7 % [2]. Se produce en aquellas combustiones incompletas.

De forma natural, en el catabolismo de la hemoglobina se forma CO, capaz de saturar el 0,4 – 0,7 % de la hemoglobina del cuerpo; este porcentaje puede subir hasta el 2 % por el CO inhalado del medio urbano, y en fumadores puede llegar hasta el 6 % [14]. Su mecanismo de acción se basa en su extraordinaria afinidad por la hemoglobina, que es hasta 270 veces superior a la del O₂, por lo que lo desplaza, formando carboxihemoglobina (COHb), que bloquea el transporte de oxígeno a los tejidos e impide la función respiratoria. En un fumador de 20 cigarrillos/día la concentración aproximada de COHb es de un 5 % [1]. El transporte plasmático de CO parece ser el principal factor de fijación en los tejidos, especialmente en el sistema citocromooxidasa mitocondrial, responsable de la sintomatología debida a la alteración de la respiración celular [15]. Otros mecanismos fisiopatológicos de toxicidad atribuibles al CO son [2]:

- Alteración de la actividad mitocondrial y de la fosforilación oxidativa,
- Formación de radicales libres en la fase de reoxigenación,
- Degradación de ácidos grasos,
- Desmielinización reversible del sistema nervioso central por peroxigenación.

Tabla 2. Principales alteraciones debidas a la acción de la nicotina:

Efectos neuroendocrinos	↑ la liberación de hormona adrenocorticotropa, cortisol, vasopresina, aldosterona, hormona del crecimiento y prolactina.
Aparato circulatorio	↑ de la presión sanguínea, y vasoconstricción a nivel de pequeños vasos periféricos, lo que implica menor aporte sanguíneo a la parte irrigada y ↓ de la temperatura sobre todo de manos y pies.
Sistema gastrointestinal	Reducción o supresión de las contracciones de la pared gástrica, y ↑ de las secreciones ácidas del estómago, lo que puede originar la aparición de gastritis y úlceras, o dificultar su tratamiento. La nicotina suprime la liberación de insulina del páncreas.
Sistema respiratorio	El ↑ de la frecuencia respiratoria hace que se reduzca la función inmunitaria del pulmón, lo que favorece la aparición de infecciones y el desarrollo de neoplasias.
Perfil lipídico	↑ los niveles de colesterol-lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad, a su vez que ↓ las concentraciones de colesterol-lipoproteínas de alta densidad. Esto favorece la formación de placas de ateroma.
Coagulación	↑ en el recuento celular y en el tamaño, y ↓ en la capacidad de deformación. El mayor número de plaquetas, junto con la ↓ en la síntesis de prostaglandinas I ₂ favorece la adhesividad y la agregación plaquetar, lo que puede dar lugar a trombos plaquetarios intravasculares. Pero además la nicotina produce ↑ de tromboxano, trombina y fibrinógeno, lo que también favorece la formación de trombos plaquetarios intravasculares.
Metabolismo	↑ del metabolismo basal.
Interacciones metabólicas	Se van a producir interacciones con muchas sustancias, incluidos fármacos, que utilizan la misma vía de metabolización que la nicotina (P-450), bien compitiendo con ellos, o bien acelerando su metabolismo (es el caso de la teofilina).

Los efectos tóxicos producidos se deben principalmente a la hipoxia tisular y a la lesión tisular directa del propio gas. La toxicidad puede verse incrementada por numerosos factores, como disminución de la presión barométrica, incremento de la ventilación alveolar, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, anemia, hipovolemia, un incremento de la producción de CO endógeno, etc. [16].

3. Gases irritantes y sustancias cancerígenas

Detienen el movimiento ciliar en las células de la mucosa bronquial, lo que impide que actúe el mecanismo de defensa del aparato respiratorio, por lo que junto a estos gases irritantes van a entrar todas las partículas extrañas que arrastre, depositándose en los alvéolos pulmonares [1]. Los principales son: formaldehído, NO₂, acroleína, ácido cianhídrico y acetaldehído (Tabla 3).

Entre los carcinógenos más potentes aislados del humo están los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y las nitrosaminas. Más del 90 % de los HAP inhalados en el humo del tabaco son retenidos en el tracto respiratorio, actuando fundamentalmente como carcinógenos de contacto. Son sustancias que se activan metabólicamente (intervienen sobre las monooxigenasas microsomas), formando carcinógenos definitivos. Las N-nitrosaminas se forman durante la elaboración del tabaco; son también procarcinógenos, y necesitan activación metabólica, interviniendo el sistema P-450 microsomal, produciendo un carcinógeno definitivo (alquil diazonio). También las aminas aromáticas usan el sistema P-450 para su activación hepática. La β-naftilamina se activa por la acción de la glucuronidasa urinaria [2].

Un derivado de los HAP bien estudiado es el benzopireno. En algunos tejidos, por la acción de isoenzimas P-450 y epóxido hidrolasas, se transforma en metabolitos reactivos que tienden a unirse covalentemente a zonas nucleófilas del ADN formando aductos. Si estos aductos no se reparan convenientemente mediante mecanismos de defensa del organismo, puede llevar a que en la duplicación del ADN se produzcan errores de copia, dando

lugar a mutaciones puntuales que se transmitan a la descendencia celular [17].

El estudio de la toxicidad del tabaco es muy complejo, porque no sólo se estudian los carcinógenos presentes en este humo, sino que además en el organismo se forman metabolitos que también van a ejercer su toxicidad. Es el caso del 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK, carcinogénico específico del tabaco) que forma un metabolito, 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanol, capaz también de formar aductos, y que está presente en sangre y orina de personas expuestas al humo del tabaco [18]. Investigaciones han demostrado que tanto el NNK, como N'-nitrosornicotina, también están presentes en el jugo pancreático de los fumadores, y contribuyen a la carcinogénesis en humanos [19].

Otros carcinógenos importantes son los numerosos derivados fenólicos presentes en la corriente principal. La mayor o menor toxicidad de estos fenoles va a depender de su interacción con otros componentes presentes en la corriente principal, así como de la susceptibilidad individual, del metabolismo, de las inhalaciones y conducta del fumador. Se han descrito 253 estructuras fenólicas diferentes, entre los que destacan por su toxicidad el 2-(dimetilamino)-fenol, 2-etil-6-metil-1,4-bencenodiol, 2-metoxi-1,4-bencenodiol, y 4-etilmetoxi-6-metilfenol [20].

4. Radicales libres y oxidantes

En el humo del tabaco hay presente importantes cantidades de radicales libres que se generan en la combustión, como el NO (100 mg/L). Al entrar en contacto el humo del cigarro con los alvéolos pulmonares, se van a activar los macrófagos alveolares, lo que va a dar lugar a la formación de más radicales libres de oxígeno, que contribuyen a la inflamación. La presencia de radicales libres en las vías aéreas provoca broncoconstricción o hiperreactividad de estas vías. Los más tóxicos son el anión superóxido, el H₂O₂ y el radical hidroxilo.

Tabla 3. Algunos gases presentes en el humo del tabaco:

Formaldehído	Gas que se libera en la pirólisis de numerosas materias orgánicas; es un irritante de la piel, ojos y vías respiratorias. Se le considera un probable cancerígeno para el hombre.
NO ₂	Oxidante que actúa induciendo la liperperoxidación a nivel de las membranas de las células alveolares. Exposiciones crónicas a concentraciones bajas de NO ₂ favorece la aparición de infecciones pulmonares [48].
Acroleína	Tiene efectos tóxicos importantes, como edema agudo de pulmón, excitabilidad miocárdica, crisis hipertensivas [49].
Acido cianhídrico	A bajas concentraciones produce irritaciones de ojos y mucosas de vías respiratorias superiores. A mayores concentraciones afectan al aparato respiratorio y al sistema nervioso [50].

En los fumadores el equilibrio oxidante-antioxidante se rompe por [2]:

- Macrófagos alveolares producen mayor cantidad de superóxido y H₂O₂
- Mayor grado de activación de los macrófagos productores de radicales libres
- ↑ de algunas enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, pero no de la glutatión peroxidasa)
- ↑ del contenido de ácido ascórbico en los macrófagos de los fumadores
- ↓ del sistema antioxidante extracelular.

En un estudio hecho con fumadores se determinaron las concentraciones plasmáticas de nitritos y nitratos (como índice de la concentración de óxido nítrico), y los cambios en las concentraciones de los mayores antioxidantes de suero (ácido ascórbico, cisteína, metionina y ácido úrico) justo después de fumar un cigarrillo. Se detectó una disminución temporal en las concentraciones de estos parámetros, que van a contribuir en la vasoconstricción coronaria que se observa después de fumar [21].

5. Metales y elementos radioactivos (Cd, Be, As, Ni, Cr y Po-210)

El estudio de estos metales demuestra que son cancerígenos en el hombre, pero parece ser que su principal mecanismo de acción es comutagénico, es decir, interfieren en los procesos de reparación del ADN [22].

5.1.- Cadmio: un cigarrillo contiene 1–2 µg de Cd, del cual se llega a inhalar el 10 %. El Cd es un irritante a nivel local (daña la mucosa nasal, el árbol respiratorio y el tubo digestivo), y es un tóxico general; inhibe la absorción intestinal del Ca e impide su depósito en el tejido óseo; se fija a la hemoglobina y a la metalotionina, y posee acción inhibitoria de los grupos sulfhidrilos, por lo que bloquea muchos procesos enzimáticos esenciales de nuestro organismo. Es, asimismo, un inductor de la producción de metalotioninas. Se acumula en pulmones, riñón, hígado, páncreas, glándulas tiroideas, testículos y glándulas salivales. En intoxicaciones crónicas, y dado que la vida media es muy larga, los efectos producidos en el organismo por la acumulación son [23-25] :

- Pérdida de peso, anemia con hiperglobulinemia
- Pigmentación amarilla en el esmalte de los dientes
- Aparición de proteínas de bajo peso molecular a nivel renal y posteriormente alteración glomerular

- Rinitis, bronquitis y enfisema pulmonar, pudiendo llegar a síndrome obstructivo pulmonar moderado
- Lesiones óseas por la pérdida de fosfato cálcico por el riñón
- Cancerígeno, principalmente de próstata
- Se le ha atribuido ligera acción hipertensiva

En un estudio, comparando niveles de Cd en sangre y orina en un grupo de población, se observó que los ex fumadores que habían dejado de fumar desde hacía más de 5 años presentaban niveles más altos que los que nunca habían fumado [26].

5.2.- Berilio: presenta como vía de entrada la inhalatoria; una parte queda retenida en el pulmón; en sangre va unido a proteínas plasmáticas y puede localizarse en ganglios linfáticos cervicales, intratorácicos y abdominales, riñón, hígado, bazo, médula ósea, músculo esquelético, miocardio, y en la piel. Se excreta principalmente por el riñón, pero una pequeña parte queda acumulada en el hígado y el pulmón. Es un competidor del Mg, e inhibe una enzima que es Mg dependiente (la desoxi-timidincinasa), por lo que impide la síntesis del ADN. Además forma un complejo antigénico con proteínas que tienen su respuesta principal en el tejido pulmonar. El berilio es irritativo de la mucosa y es un carcinógeno en seres humanos [23, 25].

5.3.- Arsénico: Aparece en sangre y orina y se acumula en uñas y cabellos. Puede afectar a la piel, al sistema nervioso, al aparato respiratorio (con posibilidad de perforación del tabique nasal), y puede producir afecciones cardíacas y hepáticas.

5.4.- Níquel: Afecta al aparato respiratorio produciendo rinitis, sinusitis, perforación del tabique nasal, asma alérgico, cáncer de etmoides, y cáncer broncopulmonar.

5.5.- Cromo: A nivel del aparato respiratorio produce ulceración de la mucosa nasal, perforación del tabique nasal, faringitis, tos, asma, y favorece la aparición de cáncer de pulmón. También pasa a sangre y una parte se elimina por la orina [27].

Toxicidad por el hábito de fumar

La intensidad de los efectos tóxicos va a depender de la cantidad de cigarrillos fumados/día, del número de inhalaciones y de la profundidad de las mismas, del tipo de cigarrillo, así como de la antigüedad del hábito. Es importante considerar no sólo la conducta del fumador, sino también los diferentes patrones de la toxicinética de la nicotina y del resto de los componentes químicos [28].

Uno de los efectos tóxicos más importante es el cáncer, que se produce por la exposición a una combinación de cancerígenos

potenciales, o bien a la exposición de determinadas sustancias que a pequeñas dosis no son peligrosas pero sí tras acumulación en el organismo. Además de haber una relación directa con el cáncer de pulmón, hay evidencias de la mayor incidencia de otros tipos de cáncer (laringe, esófago, cavidad oral, vejiga y riñón, etc) en los fumadores. Destacan también en importancia la enfermedad cardiovascular (isquemia coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, arteriosclerosis), y la respiratoria, pudiendo llegar ésta a sus peores consecuencias que es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pasando por bronquitis, asma, etc [29].

En los fumadores se produce un descenso de los niveles de monoaminooxidasas con respecto a los no fumadores o ex – fumadores, que se atribuye a un efecto del propio humo y no a una característica biológica del fumador. Esta inhibición de las MAO contribuye a un mayor riesgo de depresión, mayor riesgo de adicción al alcohol y a otras sustancias, y en general, a mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas en fumadores [28].

Además, existe una relación entre el tabaquismo y el estado nutricional:

- Fumar altera el sentido del gusto y del olfato.
- En el estómago disminuyen las contracciones estomacales por lo que se atenúa la sensación de hambre.
- A nivel de vías digestivas y del hígado se impide la absorción y utilización del complejo vitamínico B.
- Los componentes del humo van a interactuar con algunas vitaminas (Vit C, ácido fólico, Vit A, etc.).
- Algunos nutrientes inorgánicos (como el Fe, Zn y Cu) se ven afectados por algunos de los metales presentes en el humo, como es el caso del Cd.
- La nicotina aumenta hasta en un 10 % más el gasto energético [30].

El humo del tabaco produce radicales libres, por lo que es importante el aporte de antioxidantes en la dieta (vit E, algunos carotenos, ácido ascórbico, Mn, Co, Zn y Se) [31]. Algunos estudios han concluido que aportes extras de algunos de estos componentes pueden ser perjudiciales; es el caso del β caroteno que a dosis altas, unido a la exposición al humo de los cigarrillos, potencia los efectos carcinogénicos [32].

Numerosos estudios han demostrado que las mujeres fumadoras presentan:

- Mayor riesgo de infertilidad
- Retraso en la concepción
- Adelanto de la menopausia
- Incremento de osteoporosis y del riesgo de fractura de cadera.

En caso de embarazo se pueden producir importantes riesgos como:

- Placenta previa.
- Parto prematuro [33]
- En el desarrollo del cerebro fetal van a influir negativamente la nicotina y el CO, ejerciendo una acción directa sobre el

mismo, y también de forma indirecta produciendo hipoxia intrauterina [34].

- Los efectos directos que se producen en la madre (trastornos de la circulación, taquicardia, aumento de la presión sanguínea) influyen también en el feto.
- Malnutrición fetal por disminución de la vascularización de la placenta y por lo tanto del área de intercambio de gases y nutrientes entre la madre y el feto [35]. Esto implica un retraso en el crecimiento intrauterino del feto.
- Incremento de la mortalidad [36].

Los efectos producidos en niños de madres fumadoras son:

- Bajo peso al nacer
- Prematurez
- Aumenta el riesgo del síndrome de muerte súbita
- Mayor riesgo de enfermedades respiratorias, de asma infantil
- Retraso en el crecimiento postnatal y en el desarrollo cognitivo a más largo plazo [33].

En la lactancia la nicotina pasa al niño a través de la leche materna, pudiendo conferirle un sabor desagradable. El exceso de nicotina puede provocarle náuseas y diarreas. Al disminuir el apetito de la madre, disminuye la calidad y cantidad de la leche materna [1].

Infertilidad masculina:

En los países desarrollados se ha detectado que un alto porcentaje de parejas infértiles tienen la causa en el hombre, es decir, fumar es uno de los factores que influye en la calidad del semen: disminuye su densidad, la cantidad total de espermatozoides, el número de espermatozoides móviles, el porcentaje de formas normales y la concentración de citrato [37]. Todas estas razones son suficientes para aconsejar el cese de fumar a aquellas parejas que deseen fecundar [38].

Tabaco, HTA y Diabetes:

Importancia tiene la asociación de tabaquismo con la excreción urinaria de albúmina en sujetos hipertensos y diabéticos, que a su vez se relaciona con un peor perfil lipídico y es la causa de morbimortalidad cardiovascular en estos enfermos. El tabaco actúa sobre el riñón por varios mecanismos:

- Indirectamente, por la acción de la nicotina (aumenta la presión arterial), se elevaría la presión intraglomerular y como consecuencia la albuminuria.
- Directamente el tabaco podría ejercer un efecto sobre la hemodinamia glomerular. Se estudió que tanto en fumadores, como en ex fumadores, se producía un aumento significativo de endotelina 1, que es una sustancia vasopresora que actúa a nivel glomerular. Además, el tabaco altera la función del túbulo proximal renal, reflejándose con una elevada excreción urinaria de beta-hexosaminidasa.

Otros efectos adversos del tabaco que influyen nocivamente sobre el riñón:

- Disminución de la sensibilidad a la insulina y mayor prevalencia de dislipemias.
- Acciones sobre las plaquetas, el endotelio vascular y el metabolismo del tromboxano.

En la diabetes mellitus tipo I y II, el consumo de tabaco acelera la progresión de la nefropatía diabética hacia la insuficiencia renal crónica terminal [39].

Otros efectos tóxicos:

La alta incidencia de enfermedad periodontal, caries y neoplasias en el tejido oral en fumadores es debida a los efectos nocivos de los componentes del humo del tabaco. La toxicidad depende del número de cigarrillos fumados por día, y de la duración del hábito. Hay trabajos que demuestran la disminución de la actividad de algunas enzimas que se encuentran en la saliva después de fumar un cigarrillo. La causa parece ser debida a la interacción de los aldehídos presentes en el humo, con los grupos tioles de enzimas moleculares [40, 41].

La no absorción y asimilación del complejo de vitamina B afecta al nervio óptico, produciendo dificultades de visión. En fases avanzadas puede producir atrofia parcial de este nervio [1]. Existe mayor riesgo en las personas de edad más avanzada y fumadoras que se produzca ceguera por cataratas y degeneración macular [42].

A nivel del oído pueden aparecer vértigos por afectación del sistema coclear [1].

Aunque es necesario confirmarlo con otros estudios se ha detectado una asociación entre el hábito de fumar y la incapacidad, por el desarrollo de daños en la musculatura esquelética, especialmente daños en el menisco [43].

Efectos tóxicos en fumadores pasivos

Se considera fumador pasivo aquellas personas no fumadoras que están expuestas a los productos de combustión del tabaco en ambientes cerrados. El humo del tabaco ambiental proviene una parte del que es exhalado por el propio fumador, y otra parte del humo desprendido entre caladas. Su grado de contaminación va a depender del número de fumadores activos, de la intensidad de su humo, y del tamaño y ventilación de la habitación [29].

Hasta hace dos décadas no se consideraba el efecto tóxico de la corriente lateral; en esto han influido bastante las compañías de las industrias tabaqueras que han manipulado y cuestionado el trabajo de profesionales, investigadores, técnicos y periodistas, así como importantes estudios hechos por organismos oficiales como el de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) [44]. Hoy se sabe que esta toxicidad es tan importante como la de la corriente principal. La corriente lateral contiene numerosas sustancias citotóxicas: hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas, nitrosaminas, metales pesados, gases venenosos, residuos pesticidas y elementos radioactivos, muchos de ellos en mayor cantidad que los encontrados en la corriente principal [45]. Otros componentes, como la nicotina, el benzopireno, el Cd, etc también están en mayor concentración en la corriente secundaria. En la Tabla 1 se observa que las partículas de la corriente lateral son de menor tamaño, y por lo

tanto, capaces de alcanzar las vías aéreas periféricas con mayor facilidad [3].

En muchas empresas o lugares públicos cerrados se usan sistemas de limpieza de aire que son efectivos para retirar las partículas del aire, pero no tanto para eliminar los gases [9].

Los marcadores que dan fe de la exposición de sujetos al humo del tabaco son la nicotina, y especialmente su metabolito la conitina, que puede aislarse de sangre, orina y saliva, y tiene una vida media en adultos de 15-40 horas, y de 37-160 horas en los niños. En los fumadores pasivos adultos las principales enfermedades relacionadas con esta exposición son cáncer (de pulmón y otras localizaciones), enfermedades cardiovasculares, asma bronquial, EPOC y síntomas respiratorios (agudos y crónicos) [29].

En el caso de mujeres embarazadas que sean fumadoras pasivas, los efectos sobre el feto y los riesgos del neonato son equiparables a los ya citados para los casos de mujeres embarazadas fumadoras activas. En los niños menores de 18 meses las consecuencias pueden ser más dramáticas, ya que su aparato respiratorio está inmaduro y no están suficientemente desarrollados los mecanismos de defensa de éste. Existe una relación causal entre la exposición al humo del tabaco durante la infancia y un incremento del riesgo de padecer enfermedades agudas del tracto respiratorio (laringotraqueítis, bronquitis, neumonía, asma, etc), síntomas respiratorios inespecíficos (tos, esputos, sibilancias, etc), enfermedades agudas otorrinolaringológicas (sinusitis, rinitis, otitis, etc), y mayor frecuencia de enfermedades tumorales. Algunos estudios indican que esta exposición durante la infancia puede favorecer el desarrollo de carcinomas primarios de pulmón en la edad adulta; también pueden aparecer diversos tipos de cáncer durante la infancia por la exposición intensa al humo del cigarro durante determinadas etapas del embarazo [9]. Estudios realizados en Estados Unidos con niños entre 4 y 11 años, demostraron que tenían mayor riesgo de padecer caries dental si presentaban niveles altos de cotinina. Investigaciones anteriores ya han demostrado que la nicotina favorece el crecimiento de bacterias que pueden causar caries, por lo que los padres fumadores que besan a sus hijos pueden estarle pasando estos gérmenes [46].

También en los fumadores pasivos es necesaria la monitorización de aquellos medicamentos cuya vía de metabolización coincida con la de algunos de los componentes presentes en el humo; hay estudios que claramente demuestran esta importancia, como es el caso de la administración de teofilina a la población infantil expuesta al humo del tabaco, y cuyo aclaramiento plasmático es significativamente más elevado con respecto a los no expuestos [47].

Diferentes estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco ambiental induce un aumento del estrés oxidativo en los trabajadores, produciendo valores aumentados de varias enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa [29].

Bibliografía

1. Zaragoza JR, Llanos M (1980) Tabaco y salud. Ed. AC. Colección Alfa/Temas. Madrid. pp. 182.
2. Solano Reina S, Jiménez CA y cols (2002) Manual de Tabaquismo 2ª edición. Separ. Masson. Barcelona. pp. 193.

3. Flórez Martín S (2001) Tabaquismo pasivo: ¿ Qué podemos hacer?. *Prev Tab* 3(4):205-206.
4. Toledo Pallarés J (2002) Planes de tabaquismo: una realidad. *Prev Tab* 4(3):117-119.
5. Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo 2003-2007 (2002) Ministerio de Sanidad y Consumo.
6. Zha Q, Qian NX, Moldoveanu SC (2002) Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in the particulate phase of cigarette smoke using a gas chromatographic-high-resolution mass spectrometric technique. *J Chromatogr Sci* 40(7):403-8.
7. Smith CJ, LivingstonSD, Doolittle DJ (1997) An international literature survey of "IARC Group I carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 35(10-11): 1107-30.
8. Cai J, Liu B, Zhu X, Su Q (2002) Determination of pyrethroid residues in tobacco and cigarette smoke by capillary gas chromatography. *J Chromatogr A* 964(1-2):205-11.
9. Córdoba García R, Clemente Jiménez L, Aller Blanco A (2003) Formación continuada. Informe sobre el tabaquismo pasivo. *Atención Primaria* 31(3):181-190.
10. Leshner AI (2001) Nicotine Addiction. Research Report Series. National Institute on Drug Abuse. NIH Publication Number 01-4342.
11. Green TA, Brown RW, Phillips SB, Dwoskin LP, Bardo MT (2002) Locomotor stimulant effects of nornicotine: role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 74 (1): 87-94.
12. Weruaga E, Aijón J, Alonso JR (2002) Neurobiología de la nicotina y el óxido nítrico: Una revisión. *Prev Tab* 4(2):95-103.
13. Abrous DN, Adriani W, Montaron MF, Aourousseau C, Rougon G, Le Moal M, Piazza PV (2002) Nicotine Self-Administration Impairs Hippocampal Plasticity. *J Neurosci* 22 (9): 3656-3662.
14. Nollá Salas J (1993) Gases. En: Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Springer-Verlag Ibérica. Barc.. 197-218.
15. Mateu Sancho J (1994) Gases tóxicos, en: Mateu Sancho J, *Toxicología médica*, Ediciones Doyma, S.A.. Barcelona. 147-155.
16. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (1997) *Respiratory Toxicology*, en: Ordog G, Schonwald S, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Second Edition. Williams & Wilkins. Baltimore. 1448-1531.
17. To i Figueras J (1999) Tabaco y cáncer: de la asociación epidemiológica a la evidencia molecular. *Med Clin (Barc)* 112:589-594.
18. Upadhyaya P, Sturla SJ, Tretyakova N, Ziegel R, Villalta PW, Wang M, Hecht SS (2003) Identification of Adducts Produced by the Reaction of 4-(Acetoxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol with Deoxyguanosine a DNA. *Chem Res Toxicol* 16(2):180-90.
19. Prokopczyk B, Hoffmann D, Bologna M, Cunningham AJ, Trushin N, Akerkar S, Boyiri T, Amin S, Desai D, Colosimo S, Pittman B, Leder G, Ramadani M, Henne-Bruns D, Beger HG, El-Bayoumy K (2002) Identification of tobacco-derived compounds human pancreatic juice. *Chem Res Toxicol* 15(5):677-85.
20. Smith CJ, Perfetti TA, Morton MJ, Rodgman A, Garg R, Selassie CD, Hansch C (2002) The relative toxicity of substituted phenols reported in cigarette mainstream smoke. *Toxicol Sci* 69(1):265-78.
21. Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E, Sato EF, Shind M. Inoue M (2002) Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 105 (10): 1155-7.
22. Hartwig A, Schewerdtle T (2002) Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications. *Toxicol Lett* 127(1-3):47-54.
23. Gisbert Calabuig JA (1991) Intoxicaciones por otros metales, en: Salvat Editores, *Medicina Legal y Toxicología*. 4ªed. Salvat. Barcelona. 742-754.
24. Sanz-Gallén P, Nogué Xarau S, Corbella Corbella J (1993) Metales. En: Marruecos L, Nogué S, Nolla J. *Toxicología clínica*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona.275-291.
25. Klaassen CD, Watkins III JB (2001) Efectos tóxicos de metales. En: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. *Manual de Toxicología* 5ª ed. McGraw-Hill México D.F. 659-722.
26. Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, Ottosson H, Skerfving S, Oskarsson A (2002) Cadmium in blood and urine –impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking– association of renal effects. *Environ Health Perspect* 110 (12): 1185-90.
27. García Ariño C (1996) Agresiones químicas por metales, en: Fundación Mapfre Medicina, García Ariño C. *Síntesis diagnóstica de las enfermedades profesionales producidas por metales, productos químicos y agentes vivos*. Ed. Mapfre. Barcelona. 1-59.
28. Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Volkow ND (2003) Monoamine Oxidase and Cigarette Smoking. *NeuroToxicology* 24:75-82.
29. Carrión Valero F, Hernández Hernández JR (2001) El tabaquismo pasivo en adultos. *Arch Bronconeumol* 38(3):137-46.
30. Pfeffer F, Kaufer-Horwitz M (2001) Nutrición del adulto. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P. *Nutriología Médica* 2ª ed Editorial Médica Panamericana. México. 104-119.
31. Kelly GS (2002) The interaction of cigarette smoking and antioxidants. Part I: diet and carotenoids. *Altern Med Rev* 7(5):370-88.
32. Wolf G, Philp. D (2002) The effect of low and high doses of β-carotene and exposure to cigarette smoke on the lungs of ferrets. *Nutrition Reviews* 60(3):88-90.
33. Jané M, Saltó E, Pardell H, Tresserras R, Guayta R, Taberner JLI, Salleras LI (2002) Prevalencia del tabaquismo en Cataluña, 1982-1998: una perspectiva de género. *Med Clin (Barc)* 118(3): 81-5.
34. Gressens P, Laudenbach V, Marret S (2003) Mechanisms of action of tobacco smoke on the developing brain. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 32 (1 Pt 2): 30-2.
35. Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L (2002) Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 186(3):531-7.
36. Casanueva E (2001) Nutrición en la mujer adulta. En: Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P Editores. *Nutriología Médica* 2ª ed. Editorial Médica Panamericana. México. 122-150.
37. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA (2003) Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 79(2): 287-91.
38. De Weerd S, Thomas CM, Kuster JE, Cikota RJ, Steegers EA (2002) Variation of serum and urine cotinine in passive and active smokers and applicability in preconceptional smoking cessation counseling. *Environ Res* 90(2):119-24.
39. Martínez Ocaña JC, Romero R (1999) Tabaquismo y albuminuria en la hipertensión y en la diabetes: ¿el tabaco es también nocivo para el riñón?. *Med Clin (Barc)* 112:176-178.
40. Calsina G, Ramón JM, Echevarria JJ (2002) Effects of smoking on periodontal tissues. *J Clin Periodontol* 29(8):771-6.
41. Zappacosta B, Persichilli S, Mordente A, Minucci Z, Lazzaro D, Meucci E, Giardina B (2002) Inhibition of salivary enzymes by cigarette smoke and the protective role of glutathione. *Hum Exp Toxicol* 21(1):7-11.

42. DeBlack SS (2003) Cigarette smoking as a risk factor for cataract and age-related macular degeneration: a review of the literature. *Optometry* 74(2):99-110.
43. Lincoln AE, Smith GS, Amoroso PJ, Bell NS (2003) The effect of cigarette smoking on musculoskeletal-related disability. *Am J Ind Med* 43(4):337-49.
44. González CA, Agudo A (2000) La industria del tabaco y la manipulación de la investigación científica. El estudio europeo de la IARC-OMS sobre consumo pasivo de tabaco y cáncer de pulmón. *Med Clin (Barc)* 115:302-304.
45. Nelson E (2001) The miseries of passive smoking. *Hum Exp Toxicol* 20(2):61-83.
46. Aigne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M (2003) Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA* 289(10):1258-64.
47. Mayo PR (2001) Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit* 23(5):503-5.
48. Sanz-Gallén P, Corbella J (1995) Gases tóxicos. En: Sanz-Gallén P, Izquierdo Asensio J, Prat Marín A (Eds). *Manual de Salud Laboral*. Springer-Verlag Ibérica, S.A. Barcelona. 127-140.
49. P. Sanz-Gallén (1995) Aminoderivados, nitroderivados y otros agentes tóxicos. En: Sanz-Gallén P, Izquierdo Asensio J, Prat Marín A (Eds). *Manual de Salud Laboral*. Springer-Verlag Ibérica, S.A. Barcelona. 155-171.
50. García Ariño C (1996) Otros contaminantes químicos, en: Fundación Mapfre Medicina, García Ariño C. *Síntesis diagnóstica de las enfermedades profesionales producidas por metales, productos químicos y agentes vivos*. Ed. Mapfre. Barcelona. 63-183.