

Alonso-Gordo JM. Tabaco y cáncer. En: Becoña E (Coord) Libro blanco de prevención del tabaquismo. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998; 57-78.

## **1. Introducción**

La relación causal entre tabaco y cáncer es uno de los hechos más reconocidos en la comunidad científica. Es admitido que el hábito de fumar es la principal causa evitable de mortalidad prematura y que constituye el principal problema de salud de nuestro tiempo en los países desarrollados. En lo que al cáncer se refiere se puede afirmar también que fumar es la principal causa aislada relacionada con el mismo (Etapé et al., 1987; Bartechchi et al., 1994; Austoker, 1995).

La asociación entre tabaco y cáncer viene siendo estudiada desde el siglo XVIII en que, mediante observación clínica, Hill y Pott, establecen las primeras sospechas, refiriéndose, sobre todo, a tumores de piel y de las vías aéreas superiores. La naturaleza carcinógena del humo de los cigarrillos, y de modo concreto del alquitrán y otras partículas, es establecida por Yamagawa e Ichikawa a principios de este siglo y posteriormente se aísla por Cook el 3-4 benzopireno como hidrocarburo carcinógeno. Con posterioridad se obtienen multitud de evidencias epidemiológicas que confirman las hipótesis iniciales. (Doll y Hill, 1954, Doll et al., 1994; Estapé et al., 1987).

Diversos cálculos en países desarrollados atribuyen al tabaco una responsabilidad que oscila entre el 16% y el 40% de todos los casos de cáncer. La proporción de muertes por cáncer, atribuibles al tabaco por Doll y Peto, había sido establecida en un conocido trabajo en el 30%, con un rango que podía oscilar entre el 25 y el 40% (Doll y Peto, 1981). En otro estudio realizado en China sobre 18.244 varones de edad media a

lo largo de cuatro años se atribuyó al tabaco un 36% de todos los casos de cáncer y un 21% de todas las muertes (Yuan et al., 1996). Probablemente los nuevos datos existentes en cuanto a otros cánceres relacionados y a los efectos del tabaquismo pasivo podrían, incluso, incrementar actualmente las cifras calculadas por Doll y Peto.

Es de destacar, además, que las tendencias en la mortalidad por cáncer en algunos países parecen estar aumentando en los últimos años; esto se produce, por un lado, a expensas del descenso de la mortalidad por otras causas y, por otro, a la mayor longevidad de la población, con mayor posibilidad de padecer enfermedades neoplásicas; asimismo, este aumento es a base de la mortalidad atribuible al consumo de tabaco y, sobre todo, a la mortalidad por el cáncer de pulmón (Coggon y Inskip, 1994).

La relación de consumo de tabaco con la mortalidad por cáncer sigue un patrón paralelo, si bien con varios años de retraso. En este sentido, en los últimos años, parece que se ha reducido la mortalidad por cáncer en algunos países, como los Estados Unidos, a diferencia de lo que sucede en otros de nuestro entorno; la referida reducción se atribuye, en parte, a las mejoras en los cuidados médicos y en parte también a la influencia de las actividades de prevención dirigidas contra el tabaquismo (Cole y Rochn, 1996).

Los datos de mortalidad en España indican que el cáncer supone un 24,5% de las causas de muerte (en 2º lugar tras las de aparato circulatorio con un 39,6%) y un 29,6% de los años potenciales de vida perdidos, en primer lugar (Plan Nacional de Salud, 1995). Las tasas brutas de mortalidad por cáncer publicadas en nuestro país en 1990 eran de 197,19/100.000 h, mientras que en 1994 estas cifras llegaban ya a 217,8 situándose a la cabeza el cáncer broncopulmonar, con una tasa de 75,9/100.000 en varones (INE, 1991 y 1997). (tablas 1 y 2). En los

gráficos 1 y 2 se puede observar la evolución de la mortalidad por tumores relacionados con el tabaquismo en varones y mujeres, en ascenso en casi todos los tumores en los últimos años.

Como se puede comprobar en la tablas en nuestro país todavía se está produciendo un aumento en la mortalidad por cáncer en los últimos años, sobre todo en varones (Monge, 1992). Los ajustes de tasas modificarían ligeramente los datos (Tabla 3); entre 1960 y 1985 las tasas ajustadas globales han pasado de 110,87/100.000h a 144,22, a expensas, sobre todo del crecimiento en varones (Tabla 4). Una vez hechas las correcciones por edad se ha calculado que la mortalidad por cáncer de pulmón ha aumentado realmente en un 135,5% y el de mama en un 80% en dicho período (Regidor y Gutierrez, 1991); y se ha calculado también que por cada gramo per cápita y día de aumento en el consumo de tabaco se ha producido un aumento cercano al 19% en la mortalidad por cáncer de pulmón atribuible al tabaco (Rodríguez Artalejo et al., 1994).

Especialmente preocupantes pueden llegar a ser las cifras de cáncer previsible en años próximos si, como se comenta en otros apartados, la edad de comienzo del consumo se adelanta (como se está observando entre nuestros adolescentes) y aumenta de modo importante en mujeres jóvenes (Encuesta Nacional de Salud, 1993).

**TABLA 1**

**NÚMERO ABSOLUTO DE FALLECIMIENTOS POR TUMORES.**

**1987 y 1994. (INE)**

LOCALIZACIÓN	VARONES		MUJERES	
	1987	1994	1987	1994
Pulmón, tráquea, bronquios	11.197	14.541	1.311	1.495
Cavidad oral y faringe	1.498	1.871	253	341
Laringe	1.799	1.834	53	51
Esófago	1.432	1.572	276	217
Estómago	4.249	4.095	2.961	2.640
Hígado	807	1.424	372	604
Páncreas	1.394	1.823	1.206	1.636
Riñón	649	999	368	442
Vejiga	2.282	2.941	544	650
Mama	-	-	4.895	5.864
Cérvix	-	-	440	530
Leucemias	1.282	1.462	983	1.169
Nº absoluto de tumores	43.159	53.001	28.116	32.249

**TABLA 2**

**MORTALIDAD EN ESPAÑA POR DIVERSOS CÁNCERES  
RELACIONADOS CON EL CONSUMO DE TABACO.**

*(TASAS BRUTAS POR 100.000h. AÑOS 1987, 1990 y 1993)*

LOCALIZACIÓN	VARONES			MUJERES		
	1987	1990	1993	1987	1990	1993
Tráquea/pulmón	58,9	66,2	73,8	6,6	6,7	7,3
Laringe	9,5	10	10,1	0,4	0,3	0,3
Cavidad oral	7,9	8,4	9,5	1,3	1,5	1,6
Esófago	7,5	7,8	7,8	1,4	1,4	1,3
Estómago	22,4	21,5	21,2	15	14	13,1
Páncreas	7,3	8,5	9,02	6,1	6,7	7,6
Hígado	4,3		7,3	1,9		2,7
Riñón	3,4		4,9	1,9		2,5
Vejiga	12	13	15,2	2,8	3,1	3,3
Mama	-	-	-	24,9	27,2	29,6
Cérvix	-	-	-	2,2		2,6
Leucemias	6,7	6,8	7	5	5,6	5,5
Todos los tumores	227,2	241,1	269,3	142,6	147,3	158
Nº absoluto de tumores	43.159	47.242	51.526	28.116	29.571	31.518

(1) Tasas brutas para el año 1990. Libro Blanco del cáncer.

(2) Tasas brutas para 1993. INE

TABLA 3.  
MORTALIDAD EN ESPAÑA POR CÁNCERES RELACIONABLES  
CON EL TABACO.

LOCALIZACIÓN	VARONES	MUJERES
<i>Pulmón, tráquea, bronquios</i>	44,8	4,9
<i>Cavidad oral</i>	5,1	0,7
<i>Laringe</i>	9,5	0,3
<i>Esófago</i>	6,9	1,1
<i>Estómago</i>	25,7	13,1
<i>Páncreas</i>	5,6	3,2
<i>Riñón</i>	2,4	1,1
<i>Vejiga</i>	9,9	1,5
<i>Mama</i>		16,6
<i>Cérvix</i>		1,4

*Tasas ajustadas por 100.000 h. para población estándar española en 1970. (1978-1982) (Monge y cols, 1992).*

TABLA 4.

EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR DETERMINADOS  
TUMORES RELACIONABLES CON EL TABAQUISMO

PERÍODO	1955-60		1980-85	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Tráquea/pulmón	14,62	3,57	44,9	4,97
Esófago	3,23	0,86	6,92	1,17
Estómago	36,25	21,95	25,73	13,13
Riñón	1,28	0,75	2,43	1,11
Vejiga	5,04	0,98	9,97	1,59
Mama	-	7,3	-	16,6

(Tasas ajustadas directas por 100.000 hab). (Monge y cols, 1992)

Conocedores de estos hechos las Comunidades Europeas, con la participación española, han incluido en sus recomendaciones del Código Europeo contra el Cáncer, la de "no fumar o no hacerlo en presencia de otras personas". En sus documentos reconoce que el tabaco puede matar de más de 20 maneras distintas y que el cáncer supone una gran parte de ellas por lo que se plantean medidas de control (Código Europeo contra el cáncer, 1995).

Sin embargo, a pesar de estos propósitos en el seno de la Comunidad Europea para unificar esfuerzos en la lucha contra el cáncer y en el control del tabaquismo, se mantienen fuertes políticas de apoyo y subvención a la producción de tabaco. Razones sociales y políticas, y quizás presiones comerciales, hacen que sea más elevada la subvención al tabaco que la destinada a campañas contra el hábito de fumar.

## **2. Carcinogénesis del tabaco**

### **2.1. Evolución de los conocimientos**

Tras las primeras sospechas referidas anteriormente, se comienza a aislar, a principios de este siglo, hidrocarburos cancerígenos del humo del tabaco y se empieza asociar el cáncer de pulmón con el tabaquismo; la primera constatación científica de la relación entre tabaquismo y cáncer de pulmón la realizan Wynder y Graham en 1950; poco después Doll y Bradford confirman también la misma asociación. Ambos grupos de trabajo llegan a la conclusión de que el 95% de los pacientes con cáncer de pulmón habían sido fumadores (cit. en Estapé et al., 1987).

Estas primeras evidencias probablemente condicionaron, en parte, que en esta década se produjera una reducción apreciable del consumo



de tabaco en algunos países (Mackenzie et al., 1994); dicho consumo se había disparado tras las sucesivas guerras de la primera mitad de siglo y tras las innovaciones técnicas para la elaboración de cigarrillos y para la comercialización del tabaco rubio.

Posteriormente se realizaron múltiples estudios que demostraron que la asociación de consumo crónico de tabaco y diversos tipos de cáncer no es casual, sino que los une una relación de causalidad: el estudio prospectivo, también de Doll et al., sobre 34.439 médicos británicos de los que habían fallecido en 1991 unos 20.000, ofrece una asociación positiva entre aumento de mortalidad y tabaquismo en relación con los cánceres de cavidad oral, faringe, laringe, pulmón, esófago, páncreas y vejiga (Doll et al., 1994). Posteriormente se conoce que otros tumores, (de estómago, hígado, riñón, hematológicos y otros), en ocasiones, también tienen dicha relación.

Parece que, incluso, las propias compañías tabacaleras podrían haber tenido datos sobre los efectos adictivos y cancerígenos del consumo de tabaco, mucho antes de que se considerara a nivel médico como provocador de dependencia y acción cancerígena (Glantz et al., 1995). Este hecho ha producido una importante controversia política y legal en Estados Unidos con amplia repercusión en la opinión pública.

Y, aunque no es posible, por razones obvias, comprobar en seres humanos la acción cancerígena mediante estudios aleatorios y controlados, los diversos hechos que la confirman son suficientemente demostrativos: estudios histopatológicos, incremento del riesgo relativo, relación dosis/respuesta, asociación temporal y disminución tras el abandono, etc.

Hoy día los estudios sobre oncogenes fortalecen la fuerza de la asociación y ofrece bases moleculares para la carcinogénesis. La

mutación del gen p53, inducida por el tabaco, se ha asociado con tumores de tracto respiratorio superior, esófago, pulmón y vejiga (Brennan, 1995).

En los últimos años los datos confirman también un aumento de riesgo de tumores en los fumadores pasivos. La presencia de cotinina en diversos fluidos corporales y en las faneras de personas sometidas a tabaco ambiental confirman, tanto en adultos como en niños, el riesgo que el tabaquismo pasivo puede suponer para los expuestos (Bartechi et al., 1994; Chilmoneczyc et al., 1993; Salleras et al., 1990).

## **2.2. Los componentes cancerígenos**

En el tabaco se han demostrado múltiples compuestos con capacidad carcinógena, tanto en la fase de partículas como en la fase de gas. De los múltiples productos responsables de su acción carcinógena, unos son carcinógenos per se, como los metales (polonio, radio, etc) y nitrosaminas, y otros son carcinógenos indirectos; entre éstos se encuentran los alquitranes, y, de modo expreso, los bencenos. Estos tienen una capacidad iniciadora de la alteración específica cancerosa, como los benzo(a)pirenos y los benzo-antenos; otros compuestos son cocarcinógenos (como el metil-carbazol, catecoles, fenoles y formaldehído), capaces de actuar junto con aquéllos (Martínez Llamas, 1989; Jiménez Ruiz et al., 1995; Salleras et al., 1990).

Afortunadamente la tendencia en la comercialización y consumo de cigarrillos es hacia utilización de filtros y hacia la menor concentración de alquitranes; nuestro país, en este sentido, también limita la cantidad máxima autorizada de concentración de nicotina (15 mg) y alquitrán (1,3 mg) en los cigarrillos; esto disminuiría en parte el potencial carcinógeno

del consumo y, teóricamente al menos, sus repercusiones en la salud.

Se conoce que en el humo del cigarrillo se produce la corriente principal (exhalada por el fumador tras la inhalación) y la secundaria (emitida directamente desde la zona de combustión del cigarrillo hacia el medio ambiente) (Bartechi et al., 1994; Boyle, 1993); es precisamente en esta zona donde se liberan partículas más pequeñas, con más probabilidad de depositarse en las zonas distales del pulmón de la persona que respira el aire ambiente. Estas partículas, no retenidas en el filtro de los cigarrillos, ni depositadas en el tejido pulmonar de los fumadores, son más perjudiciales que las contenidas en el humo exhalado por éste.

En cuanto a otras formas de consumo de tabaco, una revisión reciente identifica incluso 28 agentes cancerígenos en el tabaco no fumado, e incluye el posible papel potenciador de la nicotina en la carcinogénesis (Bartechi et al., 1994). En este sentido hay que recordar que los mascadores de tabaco también tienen más frecuentemente lesiones de leucoplasia y cáncer oral que los no fumadores (Spangler y Salisbury, 1995).

Estudios experimentales han demostrado que concentrados de humo de tabaco aplicados durante periodos prolongados a la piel del ratón pueden producir papilomas y carcinomas (Bartechi y Mackenzie, 1994). Por tanto, también se puede afirmar que no existe ninguna forma de consumo de tabaco sin riesgos para la salud.

Por estos motivos el humo ambiental del tabaco ha sido considerado como un carcinógeno reconocido para el cáncer de pulmón, incluido en la categoría "A" por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (Bartechi et al., 1994; Boyle, 1993), basándose en múltiples estudios epidemiológicos; nuestro país también recoge este riesgo en las

advertencias de las cajetillas de tabaco y su publicidad; la frase "Las autoridades sanitarias advierten que fumar provoca cáncer" es una de las que, de modo obligado, deben figurar en las cajetillas de cigarrillos.

### **2.3. Los riesgos del tabaquismo en relación con el cáncer**

Además de ser responsable de un 85% de los cánceres de pulmón, el tabaquismo se ha asociado, al menos, con cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, vejiga, cérvix uterino, riñón y uréter, si bien puede haber discrepancias en el caso de algunos de ellos. Los riesgos relativos se han calculado para cada uno de los tumores y son claramente superiores entre fumadores.

El riesgo de muerte por cáncer entre los fumadores es entre dos y cuatro veces más alto que entre los no fumadores. El riesgo de cualquier cáncer se multiplica por dos y puede llegar a ser de siete veces para el cáncer de cabeza y cuello y de nueve para el de pulmón (Yuan et al., 1996); algunos estudios de casos-control sitúan la razón de ventaja (OR) en dieciséis para el cáncer de pulmón y entre dos y tres para el de vejiga, independientemente de factores ocupacionales, posiblemente que crean confusión (Semiatacki et al., 1994); se afirma incluso que el riesgo de padecer un cáncer de pulmón puede ser de hasta 100 veces en grandes fumadores durante tiempo prolongado (Martínez Llamas, 1989). (Tabla 5).

En cuanto a la esperanza de vida, la reducción en años puede situarse alrededor de los 7 años y medio y llegar hasta 10 en fumadores importantes (Austoker, 1995). Se dice que, por término medio, cada fumador deja de vivir tanto tiempo cuanto está con un cigarrillo en las manos.

Y, aunque es difícil cuantificar el exceso de riesgo atribuible al tabaquismo pasivo, es claro el efecto carcinógeno de éste y se puede afirmar que, tampoco en este sentido, existe un nivel mínimo seguro de exposición.

**TABLA 5.**

**RIESGO RELATIVO DE MORTALIDAD POR TUMORES,  
ATRIBUIBLE AL TABACO EN FUMADORES HABITUALES**

LOCALIZACIÓN	VARONES	MUJERES
Labio, boca, faringe	27,5	5,6
Laringe	10,5	17,8
Pulmón, Tráquea	22,4	11,9
Esófago	7,6	10,3
Páncreas	2,1	2,3
Riñón	3	1,4
Vejiga urinaria	2,9	2,6
Cérvix	-	2,1

Fuente: Jiménez C. et al. Manuales SEPAR; Volumen N°1: Tabaquismo.

## **2.4. Los condicionantes de la carcinogénesis**

El riesgo de desarrollar un cáncer en relación con el tabaco viene determinado por diversos factores; unos se relacionan con las propias bases genéticas mientras que otros están relacionados con el propio

estado físico del sujeto y su forma de fumar; también influyen la evolución temporal del hábito y las propias características del tabaco consumido (Doll, 1989; Salleras et al., 1990; Jiménez Ruiz et al., 1995).

En general se producen una serie de hechos comunes para cualquier tipo de cáncer relacionado con el tabaco:

- Incremento importante del riesgo respecto al de no fumadores.
- Relación con la precocidad del inicio del hábito.
- Relación con el número de cigarrillos.
- Relación con la duración del hábito.
- Mejoría del riesgo tras el abandono.
- Relación con la profundidad de la "calada".
- Escasas diferencias en función del tipo de labor, aunque parecen menos carcinógenos los puros y labores de pipa.
- Potenciación con otros factores tóxicos.
- Relación con el estado físico del individuo y su susceptibilidad individual.

En los estudios sobre la capacidad cancerígena del tabaco, algunos datos ofrecen resultados no suficientemente aclarados. Dentro del estudio Framingham, por ej, se ha observado que los pacientes fumadores con niveles bajos de colesterol (menor de 160 mg/dl) tenían un riesgo relativo de cáncer superior al de los que tenían cifras entre 160 y 199) (D'Agostino et al., 1995).

Por supuesto, el hecho de que muchos fumadores no lleguen a

desarrollar estos procesos indica la existencia, además, de susceptibilidad individual y la influencia de otros factores, como puede ser el consumo de alcohol, factores alimentarios, exposición a asbesto, radon, infecciones, etc.

### **3. Cáncer del aparato respiratorio**

El tabaco es responsable, como se ha expuesto, de hasta el 85% de los casos de cáncer de **pulmón**, suponiendo para los grandes fumadores un riesgo ampliamente superior al de los no fumadores; grandes estudios epidemiológicos, como el realizado por Doll y Hill en médicos británicos (Doll et al., 1994), o el también clásico de Hammond y Horn en pacientes norteamericanos, concluyen de forma incontrovertible que la eclosión del cáncer de pulmón y el aumento del consumo de tabaco se hallan directamente relacionados.

La reducción en la esperanza de vida por el cáncer de pulmón en los fumadores es proporcional al número de cigarrillos fumados habitualmente durante un período regular de 30-40 años; así, fumando 10 cigarrillos al día se reduce la esperanza de vida en unos 2-3 años, mientras que fumando 40 cigarrillos al día se reduce, por término medio unos 8-10 años (Austoker, 1995). A la inversa, tras 10 años sin fumar, la esperanza de vida por este concepto, casi se iguala a la de un no fumador, salvo que ya tenga un cáncer de pulmón incipiente.

Según la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, por medio del tabaco se incrementa el riesgo de los cuatro tipos histológicos principales de cáncer de pulmón: epidermoide, de células pequeñas, de células grandes y adenocarcinoma, aunque es mayor en los dos primeros; esto sucede de modo más pronunciado cuanto más joven es

el sujeto que inicia el tabaquismo y desciende a medida que pasa el tiempo desde su abandono (Bartechi et al., 1994).

Las cifras de cáncer del aparato respiratorio a principios de siglo eran relativamente bajas; el progresivo incremento en el consumo de tabaco, debido sobre todo a la evolución de las técnicas de comercialización, se sigue en escasos años de un incremento similar de las cifras de cáncer. Esto mismo se ve confirmado por el hecho de que, a partir del incremento del tabaquismo en la mujer y las mejorías en el tratamiento del cáncer de mama, éste se encuentra ya por detrás del de pulmón entre las causas de mortalidad por cáncer en la mujer en Estados Unidos (MMWR, 1993).

Las oscilaciones en las cifras de casos de cáncer de pulmón siguen una tendencia similar a la del consumo de cigarrillos, pero con varias años de retraso; los cálculos efectuados en nuestro país por Rodríguez Artalejo et al., ajustados a un tiempo de latencia de 15 años, muestran un paralelismo casi constante entre ambos datos (Rodríguez A. et al., 1994). A la inversa el descenso del consumo en la presente década tendría su manifestación más favorables dentro de unos 20 años (Banegas et al., 1993).

De acuerdo con esto, según López Abente y colaboradores (López A. et al., 1993), en nuestro país todavía no se han detectado de modo global los efectos del aumento de consumo entre las mujeres, aunque puede haberse manifestado ya en los casos de cáncer de esófago y laringe. El cáncer de pulmón sigue siendo, por tanto, el primer tumor responsable de fallecimiento en varones, y el cáncer de mama en mujeres, aunque la tendencia del cáncer de pulmón en la mujer sea ascendente (Cáncer en España, 1993).

En cuanto a incidencia, las tasas ajustadas en los diversos registros



poblacionales de nuestro país oscilan entre 38,7 y 65,5/100.000 habitantes para varones y entre 2 y 5,1/100.000 h. para mujeres (Cáncer en España, 1993). En las tablas se puede apreciar la evolución de las cifras de mortalidad por cáncer de pulmón en los últimos años (INE, 1991 y 1997).

Diversos estudios han demostrado también el aumento de riesgo de cáncer pulmonar que acompaña tanto a las parejas de fumadores como a los jóvenes adolescentes que han convivido con fumadores (Bartechi et al., 1994). El riesgo de los fumadores pasivos es también superior al de los no expuestos al humo ambiental del tabaco; ello es debido a la mayor concentración de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono en la corriente secundaria, que procede del cigarrillo, que en la principal, exhalada por el fumador.

La asociación a otros factores nocivos, exposición a amianto o asbesto, radiaciones ionizantes, polución ambiental, emisión del radom de la corteza terrestre, etc. también incrementa el riesgo (Perschagen et al., 1994; Salleras et al., 1990; Doll, 1989). En cambio se ha propugnado que algunos aspectos relacionados con la dieta, consumo de frutas, vegetales y niveles de vitamina A, tienen efecto protector; sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado en un estudio multicéntrico utilizando alfa-tocoferol, a doble ciego, en varones fumadores con respecto al cáncer de pulmón (The Alfa-tocoferol Study, 1994).

No obstante es necesaria también una susceptibilidad individual al tabaco para padecer cáncer pulmonar, lo que puede explicar la distinta respuesta individual a diversos niveles de exposición. Los factores genéticos parece están relacionados y en este sentido se orientan las investigaciones sobre los oncogenes y sobre modelos de herencia mendeliana (Sellers et al., 1994).

En cuanto al carcinoma de laringe, se estima también que el 82% de los mismos es atribuible al consumo de tabaco, pudiendo ser el riesgo hasta 18 veces el de un no fumador (Jiménez Ruiz et al., 1994; Bartechi et al., 1994). Diversas partículas presentes en el humo del tabaco pueden producir alteraciones histológicas que progresan hacia la aparición de un carcinoma.

Los cánceres de la **cavidad oral** relacionados con el tabaco son el de labio, lengua, cavidad oral, glándulas salivares y faringe, hasta suponer en algunos casos más del 90% de los tumores de dicha localización (Bartechi et al., 1994). La combinación de tabaco y alcohol supone un aumento de riesgo de todos los cánceres de orofaringe, al parecer por diversos mecanismos: acción directa del alcohol, disolución de los carcinógenos del humo o influencia sobre el metabolismo hepático.

El mecanismo de la carcinogénesis del tabaco sobre el aparato respiratorio no es totalmente conocido; se conoce la evolución de los cambios en el epitelio respiratorio, a partir de la hiperplasia hacia la displasia, atipias y carcinoma in situ; de modo paralelo, los estudios recientes apuntan hacia la implicación de alteraciones en diversos genes: oncogen ras y genes supresores rb y p53 (Brennan et al., 1995).

La acción cancerígena del tabaco se produce incluso en las formas no fumadas e independientemente del tipo de labor consumida, aunque parece más nocivo en este sentido el tabaco de los cigarrillos. La aparición de formas de tabaco de mascar, con elevada concentración de nicotina, producirá inevitablemente un aumento del cáncer de cavidad oral, tal y como sucede en países en los que es habitual el uso de esta forma de tabaco (Estapé et al., 1987).

#### **4. Aparato digestivo**

El cáncer de esófago puede atribuirse en un 80% de los casos al consumo de tabaco; como hemos dicho, el uso concomitante de alcohol incrementa el riesgo de modo importante y puede ser de hasta 17 veces para el carcinoma escamoso en el caso de fumadores importantes (Doll, 1989; Bartechi et al., 1994). Según parece la saliva y el moco procedente de las vías respiratorias superiores se hacen presente en el esófago e inducen la aparición de carcinomas. En función de este hecho y de las propias características anatómicas, es el tercio superior del esófago el más frecuentemente afectado por este tumor.

La relación dosis/efecto, potenciación del efecto del tabaco por el alcohol, pronóstico favorable a medida que es mayor el intervalo de abstinencia, etc, son circunstancias que producen un efecto similar que en los tumores de las demás localizaciones.

Los factores protectores, para algunos autores, parece que son el retinol, la riboflavina y el ácido ascórbico, implicándose en este efecto el efecto antioxidante (Key, 1994).

También el cáncer de estómago se produce con más frecuencia en pacientes fumadores; algunos estudios de cohortes y casos-control han demostrado un incremento de hasta 3 veces en el riesgo de cáncer gástrico entre pacientes fumadores frente a los que no lo son, así como de lesiones displásicas (Fuchs y Mayer, 1995); la asociación estadística parece más fuerte en caso de tumores de la porción distal gástrica y se relaciona directamente con el número de cigarrillos diarios y con la duración del hábito, e inversamente con el número de años desde el abandono de aquél (Ji et al., 1996).

En cuanto al cáncer de páncreas, si bien existen escasas evidencias, parece que soporta un exceso de riesgo en las personas fumadoras (Kalapothaki et al., 1993). Así lo demuestran algunos estudios, incluso

uno de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), publicado por P Boyle en 1996, que atribuye un riesgo relativo de 2,7 a los fumadores más importantes (Boyle, 1996). Se calcula asimismo que el abandono del consumo de tabaco podría prevenir aproximadamente un 27% de los casos de cáncer pancreático, lo que supone unos 6750 casos anuales en Estados Unidos (Silverman et al., 1994).

La asociación de hábito tabáquico y hepatocarcinoma, aunque posible en función de su papel como órgano diana de sustancias potencialmente carcinógenas, parece que está todavía escasamente documentada. En un estudio prospectivo, de Chiba en 1996, sobre pacientes con anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, el riesgo de hepatocarcinoma fue de 2,5 veces en los fumadores importantes frente a los no fumadores (Chiba, 1996).

No está claramente establecida la relación con cáncer colorectal, aunque se haya sugerido; probablemente los datos que la apoyan están siendo influidos por factores que crean confusión (Doll, 1996).

## **5. Aparato urinario**

El cáncer de vejiga, tumor de predominio en el género masculino hasta ahora, se relaciona claramente con el tabaquismo (Raghavan et al., 1990; Momas et al., 1994); en nuestro país se han realizado algunos estudios, habitualmente descriptivos, como los de Arrizabalaga y Calatayud (1994), que apuntan también en esta dirección; se afirma que, al menos un 40-60% de los tumores de este tipo en el varón se relacionan con el tabaco, aumentando el riesgo de los fumadores en 2-3 veces (Salleras et al., 1990; Jiménez Ruiz et al., 1995). El riesgo desciende progresivamente con el abandono del tabaquismo y se

normaliza aproximadamente a los 20 años de haber dejado de fumar (Sorahan, 1994).

Aunque la asociación del tabaquismo con el cáncer de vejiga no es tan fuerte como con los de vías respiratorias, hay suficientes razones para pensar que la relación es causal (Morrison, 1987): a) asociación encontrada en diversos países y en ambos sexos; b) demostración mediante estudios de cohortes y caso-control y c) aumento del riesgo en función del grado de tabaquismo y de la profundidad de la inhalación.

En algunas series el riesgo de cáncer de vejiga era 3 veces superior en mujeres fumadoras y 4 veces en varones, frente a personas no fumadoras (Anton-Culver et al., 1992). También se han realizado estudios que demuestran un mayor riesgo de los fumadores de tabaco negro, que además es menos reversible tras el abandono del consumo que en el caso del tabaco rubio (Momas et al., 1994).

El efecto del tabaquismo pasivo sobre el cáncer de vejiga ha sido sugerido y es una hipótesis posible, aunque no claramente demostrada (Tredaniel et al., 1993). No obstante, la presencia de sustancias cancerígenas en la orina de personas expuestas al tabaco ambiental apoya esta posibilidad.

Según algunos estudios el mecanismo por el que el tabaco induce la carcinogénesis en la vejiga se relaciona con alteraciones en el p53, que parece está implicado en los primeros pasos de la misma (Zhang et al., 1994), de modo similar a como sucede en el pulmón.

También en este tumor se producen algunos sinergismos de modo que, al parecer, los habitantes de zonas industrializadas y trabajadores con sustancias como colorantes, disolventes, etc, tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad. En cuanto a posibles factores protectores se ha

sugerido, igual que en otros tumores, un papel protector de la vitamina A (Momas et al., 1994).

Los cánceres de riñón y uréter presentan una asociación más débil, si bien también están relacionados con el tabaco (López et al., 1991; Doll, 1996); diversos estudios de cohortes y caso-control lo han demostrado, en algunos casos con fuerte asociación (Morrison et al., 1987).

## **6. Aparato genital femenino y mama**

El cáncer de cérvix presenta también como factor de riesgo al tabaquismo, atribuyéndose a éste algún grado de responsabilidad hasta en un 30% de los mismos; parece que los responsables son componentes con capacidad mutagénica presentes en el tabaco que llegan al epitelio cervical (Bartechi et al., 1994); no obstante algunos autores atribuyen esta relación a factores de confusión y no al tabaco (Doll, 1996), entre otras razones porque las jóvenes fumadoras pueden tener otros hábitos de vida de mayor riesgo para el cáncer cervical e infección por papilomavirus. En otro aspecto, incluso algunos estudios recientes demuestran una mejor evolución de las lesiones de cérvix en aquellas mujeres que han abandonado o reducido el consumo de tabaco (Szarewski, 1996).

En cuanto al cáncer de endometrio, parece que es la única situación (además de algunas enfermedades degenerativas neurológicas) en que el tabaco puede presentar un efecto protector; el efecto debe estar relacionado con el incremento de la hidroxilación del estradiol en mujeres fumadoras, con el consiguiente menor efecto estrogénico sobre el endometrio; como se sabe este tumor está relacionado,

fundamentalmente, con el mayor nivel estrogénico. No obstante el beneficio que el tabaquismo pudiera presentar en este sentido, no proporciona beneficios suficientes para la salud, como para que exista la menor duda sobre la no recomendabilidad del consumo de tabaco.

El cáncer de mama también se encuentra significativamente aumentado en mujeres fumadoras, sobre todo si el inicio del tabaquismo era precoz y de larga evolución (más de 30 años) (Benicke et al., 1995). No obstante otros estudios sugieren también un papel protector en base a los niveles menores de estrógenos en pacientes fumadoras (Hulka y Stark, 1995).

## **7. Otros cánceres**

Se han asociado cánceres hematológicos al consumo de tabaco, atribuyéndose al mismo un 14% de las leucemias linfoides o mieloides; este efecto parece estar asociado a la presencia de bencenos, nitrosaminas, etc, tradicionalmente asociados a la leucemia (Bartechi et al., 1994). No obstante los estudios realizados no son concluyentes dado que las series suelen ser pequeñas o con errores metodológicos en la recogida de datos.

Aunque la diversidad de tipos de leucemia dificulta la demostración de relación con alguna de ellas, sería la leucemia aguda mieloblástica la más probablemente relacionada. Otros tumores hematológicos, como los mielomas, también parecen estar aumentados, aunque la fuerza de la asociación no es concluyente (Mur, 1991, Pasqualetti et al., 1997).

En cuanto al efecto del tabaquismo de la madre embarazada respecto a los hijos, aunque sí están presentes metabolitos de la nicotina

en el feto, no está claro que en éstos aumente el riesgo de cáncer (Klebanoff, 1996).

## **8. Morbimortalidad por tabaco y cáncer**

La incidencia anual de cáncer (exceptuando el de piel no melanoma) en nuestro país oscila alrededor de 140/100.000 habitantes en mujeres y 280/100.000 h. en varones. Si alrededor de la tercera parte de los tumores son atribuibles al consumo de tabaco, la cifra nos ofrece una idea de la responsabilidad del mismo en mortalidad atribuible.

En nuestro país se produjeron unas 85.000 muertes por cáncer en 1993 (ver tablas) (INE, 1997). Según las cifras comentadas de mortalidad atribuible al tabaco (alrededor del 30% de todas las muertes por cáncer), unas 25.000 serían producidas por tumores derivados de su exposición; evidentemente en el caso de cáncer de pulmón serían prácticamente la totalidad de los mismos (unos 16.000), mientras que es imposible calcular el porcentaje de otros tumores menos frecuentes y más difícilmente relacionables con el tabaco, como pueden ser las leucemias o tumores renales.

Las tendencias en el consumo de cigarrillos pueden hacer variar las cifras en los próximos años; mientras que el consumo se estabiliza o desciende entre los varones, tiende a aumentar en las mujeres, con grupos de jóvenes que se inician en el tabaquismo más precozmente; esto podría provocar, en un plazo medio de tiempo, que aumentaran de modo importante tumores inhabituales en la mujer y que se dieran más frecuentemente tumores en edades más jóvenes.

Cálculos recientes de JR Banegas y colaboradores afirman que si se consiguiera un descenso del consumo de cigarrillos del 40%, en la década de los 90, se podría asegurar que en el año 2.000 se produciría



un descenso del número de fallecimientos por tumores de más de 5.000 personas, fundamentalmente de pulmón y vías aéreas superiores (Banegas et al., 1993). Sin embargo, aunque se está observando un ligero descenso de la prevalencia de tabaquismo en nuestro país, no parece que sea un objetivo fácilmente conseguible, por lo que se deberían incrementar los esfuerzos para el control de la epidemia.

## **9. Propuestas para reducir el riesgo de cáncer debido al tabaquismo**

De lo anteriormente expuesto se puede concluir que el riesgo que el tabaquismo supone para la adquisición de cánceres de cualquier localización, sería suficiente, por sí sólo, para que se considerara seriamente la necesidad de erradicación de su consumo como uno de los mayores logros sanitarios a nuestro alcance. Si a ello añadimos el resto de riesgos que amenazan a los expuestos al tabaco, la opción de salud es mucho más clara y convincente.

Tanto si lo asumimos de modo integral, como si queremos progresar en un control "tolerable" del consumo de tabaco, creemos que, en lo que al cáncer se refiere, podemos tomar en consideración las siguientes propuestas:

- Es necesario asumir la responsabilidad indiscutible del consumo de tabaco en relación con el cáncer y adoptar medidas contundentes de prevención y control del tabaquismo con una base de consenso social y político.

- Las consecuencias del tabaco sobre el organismo se descubren de modo progresivo y no se puede afirmar que haya tejidos no susceptibles

a sus efectos ni dosis de exposición segura.

- Se debe evitar la acumulación de riesgos de cáncer atribuible al tabaquismo activo o pasivo, en función de otras situaciones individuales: edad precoz de exposición, enfermedades predisponentes, susceptibilidad genética, tóxicos ambientales, etc.

- Si bien no están indicadas pruebas de cribado en la mayor parte de los cánceres inducidos por el tabaco, se debe vigilar estrechamente a los pacientes fumadores valorando la posible aparición de síntomas precoces.

- Si el consumo de tabaco se acepta como opción individual, debería optarse por preparados y formas de fumar menos cancerígenas y preservar en todo caso los ambientes sin humo.

- Las ventajas de dejar de fumar respecto al riesgo de cáncer se producen en cualquier edad y pueden igualar al de los no fumadores, por lo que debe intentarse el abandono en cualquier situación.

## **10. Referencias bibliográficas**

Anton-Culver H, Lee-Feldstein A, Taylor TH. Occupation and bladder cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 89-94.

Arrizabalaga M; Mora M; Navarro J; Extramiana J; Mañas A; Castro M et al. Epidemiología descriptiva del cáncer vesical en el Area Sanitaria 8 de Madrid. Estudio retrospectivo sobre 315 pacientes. *Actas Urol Esp* 1994; 18: 258-65.

Banegas JR; Rodríguez Artalejo F; Martín Moreno JM; González Enríquez J; Villar Alvarez F; Guasch Aguilar A. Proyección del impacto del hábito tabáquico sobre la salud de la población española y de los beneficios potenciales de su control. *Med Clín (Barc)* 1993; 101: 644-649.

Bartechi CE, MacKenzie TD, and Shrier RW. The human cost of tobacco (First of two parts). *N Eng J Med* 1994; 330: 907-912.

Benicke K, Conrad G, Sabroe S, Toft Sorensen H. Cigarette and breast cancer. *BMJ* 1995; 310: 1431-1433.

Boyle P. The hazards of passive - and active - smoking. *N Eng J Med* 1993;328: 1708-9.

Cilmonczyc BA; Salmun LM; Megahtlin KM; Neveux LM; Palomaki GE; Knight GJ et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Eng J Med* 1993. 328: 1665-1669.

Boyle P; Maisonneuve P; Bueno de Mesquita B; Ghadirian P; Howe GR; Zatonsky W et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study of the search programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996; 67: 63-71.

Brennan JA; Boyle JO; Koch WM; Goodman SM; Hruban RH; Ebi YJ et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New Eng J Med* 1995; 332: 712-717.

Calatayud A; Cortés C; Talamante S; Corella D. Estudio epidemiológico descriptivo de 514 casos de cáncer de vejiga. *Arch Esp de Urol* 1994; 47: 574-579.

Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1993.

Código europeo contra el cáncer. Anexo al Código. Oficina de Publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas. L-2985. Luxemburgo, 1995.

Coggon D, Inskip H. Is there an epidemic of cancer? *BMJ* 1994; 308: 705-708.

Cole P; Rodu B. Declining cancer mortality in the United States. *Cancer* 1996; 78: 2045-2048.

D'Agostino RB; Belanger AJ; Kannel WB; Higgins M. Role of smoking in the U-shaped relation of cholesterol to mortality in men. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 822-827.

Doll R. Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull* 1996; 52: 35-49.

Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *BMJ* 1954; 1: 1451-1455

Doll R. Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. London: Oxford University Press, 1981.

Doll R; Peto R; Wheatley K; Gray R; Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-11.

Estapé J, Agustí A, Font A, Salvador T, Viñolas N. Tabaco y cáncer. *Med Clín (Barc)* 1987 (supl 1): 30-37.

Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *New Eng J Med* 1995; 333: 32-41.

Glantz SA; Barnes DE; Bero L; Hanauer P; Slade J. Looking through a keyhole at the tobacco industry. The Brown and Williamson documents. *JAMA* 1995; 274: 219-224.

Hulka BS; Stark AT. Breast cancer: cause and prevention. *The Lancet* 1995; 346: 883-887.

Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 1994. Datos Nacionales. INE, Madrid, 1997.

Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 1987. Tomo I. Resultados básicos. INE, Madrid, 1991 y 1993.

Ji BT; Chow WH; Yang G; McLaughlin JK; Gao RN; Zheng W et al. The influence of cigarette smoking, alcohol and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer* 1996; 77: 2449-2457.

Jiménez Ruiz C; Gonzalez Vega JM; Escudero Bueno C; García Hidalgo A; Roca Torrent J; Solano Reina S et al. Patología producida por el consumo de tabaco. En *Separ ed. Tabaquismo*. Madrid 1995: 23-39

Kalapothaki V; Tzonou A; Hsieh CC; Toupadaki N; Karakatsani A, Trichopoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus,

and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 375-382.

López Abente G. González C, Errazola M et al. Tobacco smoke inhalation patterns, tobacco type and bladder cancer in Spain. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 830-839.

López Abente G; Pollan M; Jiménez M. Female mortality trends in Spain due to tumors associated with tobacco smoking. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 539-545.

Martínez Llamas A. Carcinogénesis y tabaco. En *Patología del consumo de tabaco*. Ed Glosa. Barcelona 1989: 133-158.

Martínez G C; Peris B R; *Epidemiología y Prevención Primaria del cáncer*. En FESEO editores, Segundo Libro Blanco de la Oncología en España. Madrid, 1995: 25-61.

Martínez Carezo FJ. *Epidemiología y etiología del hepatocarcinoma*. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 86: 665-671.

MMWR ; Mortality trends for selected smoking-related cancers and breast cancer: United States 1950-1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 863-866.

Momas I; Daures JP, Festy B; Bontoux J; Gremy F. Relative importance of risk Factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 326-332.

Momas I; Daures JP; Festy B; Bontoux J; Gremy F. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. Some results from a French case-control study. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 599-604.

Morrison AS. *Epidemiology and environmental factors in urologic cancer*.

Cancer 1987; 60: 632-634

Mur Pastor P. Tabaco y leucemia. Gac Sanit 1991; 23: 87-92.

Parkin DM; Pisani P; López AD; Masuyer E. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. Int J Cancer 1994; 59: 494-594.

Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, Collaciani A, Giusti A, Casale R. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults: a case-control study. Br J Haematol 1997; 97: 659-662.

Pershagen G; Akerblom G; Axelson O; Clavensjo B; Damber L; Desai G. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. New Eng J Med 1994; 330: 159-164.

Plan Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1995

Raghavan D, Shipley WH, Garnick M, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. New Eng J Med 1990; 322: 1129-1138.

Regidor E; Gutiérrez JL. Incremento en el número de muertes por cáncer de pulmón y cáncer de mama entre 1960 y 1985. Rev San Hig Pub 1991;65:309-317.

Rodríguez Artalejo F, Hernández Vecino R, Graciani A, Banegas JR, Del Rey Calero J. La contribución del tabaco y de otros hábitos de vida a la mortalidad por cáncer de pulmón en España de 1940 a 1988. Gac Sanit 1994; 8: 272-279.

Sánchez V; Borrás JM; Mingot M. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña: 1975-1990. Med Clín (Barc) 1994; 102: 602-612.

Salleras LI, Pardell H, Saltó E. Tabaco y cáncer. Monografías Médicas

Jano, 1990; 4: 29-34.

Semiatacki J; Dewar R; Krewski D; Desy M; Richardson L; Franco E. Are the apparent effects of cigarette smoking on lung and bladder cancers due to uncontrolled confounding by occupational exposures? *Epidemiology* 1994;5:57-65.

Semiatycki J; Krewsky D; Franco E; Kaiserman M. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 504-14.

Spangler JG; Salisbury PL. Smokeless Tobacco: Epidemiology, health effects and cessation strategies. *Am Fam Physician* 1995; 52: 1421-1430.

Sellers TA; Chen PL; Potter JD; Bailey-Wilson JE; Rothschild H; Elston RC. Segregation analysis of smoking-associated malignancies: evidence for Mendelian inheritance. *Am J Med Genet* 1994; 52: 308-14.

Silverman DT; Dunn JA; Hoover RN; Schiffman M; Lillemoe KD; Schoenberg JB et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Ins* 1994; 86: 1510-1516.

The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Eng J Med* 1994; 330: 1029-35.

Travis WD; Lubin J; Dies L; Devesa S. United States lung carcinoma incidence trends. Declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996; 77: 2464-2470.

Tredaniel J; Boffetta P; Saracci R; Hirsch A. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 2058-



2068.

Vaughan TL; Davis S; Kristal A. Thomas DB. Obesity, alcohol and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 85-92.

Yuan JM; Ross RK; Wang XL; Gao YT; Henderson BE; Yu MC. Morbidity and mortality in relation to cigarette smoking in Shanghai, China. A prospective male cohort study. *JAMA* 1996; 275: 1646-1650.

Zhang JF; Sarkis AS; Cordon-Cardo C; Dalbagni C; Melamed J; Aprikian A et al. Tobacco smoking, occupation and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer. *Cancer Biomarkers Prev* 1994; 3: 19-24.