

García-Rubira JC, López García-Aranda V, Romero-Chacón D, Cruz-Fernández JM. Tabaco y enfermedades cardiovasculares. . En: Becoña E (Coord) Libro blanco de prevención del tabaquismo. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998; 31-41.

1. Magnitud del problema

Las enfermedades cardiovasculares son un problema de primera magnitud en el sistema sanitario español. En 1992 la mortalidad por enfermedades cardiovasculares supuso el 40% del total de las defunciones (34% en varones y 46% en mujeres). De esta mortalidad, aproximadamente un tercio corresponde a enfermedad coronaria y otro tercio a enfermedad cerebrovascular. Desde los años setenta se ha observado en España una discreta disminución de la mortalidad de causa cerebrovascular, mientras que la enfermedad coronaria permanece estable. La tasa de morbilidad hospitalaria por enfermedades cardiovasculares fue en dicho año de 892 por 100.000 habitantes, de las que 218 fueron por enfermedad coronaria. En los últimos años se ha observado un incremento constante de los ingresos hospitalarios por enfermedades cardiovasculares, y especialmente de los ingresos por enfermedad coronaria. Esto unido a datos que indican una menor letalidad sugieren que estamos asistiendo a un mejor uso de los recursos hospitalarios.

2. Evidencias clínicas y epidemiológicas

Está demostrado que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumenta en los fumadores. El estudio epidemiológico llevado a cabo en Framingham demostró que por cada 10 cigarrillos diarios fumados la mortalidad aumenta un 18% en hombres y un 31% en

mujeres. Además, el tabaquismo aumenta el efecto adverso de los otros factores de riesgo de forma sinérgica.

Los cigarrillos bajos en nicotina no son eficaces para reducir el riesgo cardiovascular. En estudios multicéntricos no se ha encontrado un menor riesgo de padecer infarto. En un estudio epidemiológico en el que se realizó un seguimiento de más de 100.000 varones durante 12 años, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentó el 40% en los fumadores de tabaco bajo en nicotina y el 80% en fumadores de menos de 15 cigarrillos «normales», con respecto a los no fumadores.

2.1. Cardiopatía isquémica

Se calcula que el 29% de las muertes por enfermedad coronaria son debidas al tabaquismo. Los estudios epidemiológicos dan evidencias abrumadoras de que existe una relación causal entre tabaquismo y enfermedad coronaria. Se ha encontrado una fuerte relación dosis-respuesta y de duración de la exposición al hábito con la cardiopatía isquémica. Los fumadores tienen un aumento del 70% de probabilidad de tener cardiopatía isquémica mortal, y un aumento mayor del 200% de tener cardiopatía isquémica no mortal o muerte súbita. En un estudio de 117.000 enfermeras de sexo femenino, realizado entre 1976 y 1988, el grupo de fumadoras tuvo un riesgo cuádruple de padecer enfermedad coronaria con respecto a las no fumadoras, y el aumento de riesgo era ya evidente entre las que fumaban de 1 a 4 cigarrillos. El riesgo fue mayor en las que habían comenzado a fumar antes de los 15 años de edad. Un hallazgo paradójico es que los pacientes fumadores que ingresan en el hospital por infarto de miocardio tienen mejor pronóstico que los no fumadores. Esto sin embargo está totalmente compensado por el hecho de que los fumadores tienen el infarto unos 8 años antes que los

no fumadores, y mucha mayor propensión a tener reinfarto si siguen fumando que si no. El resultado es que la mortalidad por infarto de miocardio es mucho mayor entre fumadores que entre no fumadores.

Recientemente se ha podido demostrar que el tabaco acelera la progresión de la aterosclerosis coronaria. Se compararon las coronariografías basales y a los 2 años de 90 fumadores con 241 no fumadores. Los fumadores tuvieron aumento de la severidad de sus lesiones en el 57% y aparición de nuevas lesiones en el 36% de los pacientes, mientras que en los no fumadores estos cambios ocurrieron en el 37% y 20% respectivamente (diferencias significativas con una p de 0.002 y 0.007).

2.2. Enfermedad cerebrovascular

Tradicionalmente no se ha encontrado una relación tan fuerte como con la cardiopatía isquémica. En un metaanálisis que agrupa 32 estudios, se encontró un aumento del 50% del riesgo de accidente cerebrovascular en los fumadores. Este riesgo fue máximo para la hemorragia subaracnoidea, y después para los accidentes cerebrovasculares isquémicos. No encontraron relación entre tabaquismo y hemorragia intracerebral. La relación fue más fuerte entre los menores de 55 años, y hubo asociación con el número de cigarrillos. La presencia de hipertensión arterial tiene aquí un efecto multiplicador. Así, entre varones de mediana edad no hipertensos, el tabaquismo duplica el riesgo de accidente cerebrovascular, pero entre los hipertensos este riesgo es 12 veces mayor que el de los normotensos no fumadores.

2.3. Enfermedad arterial periférica

Hay una clara relación entre consumo de cigarrillos y arteriosclerosis de las extremidades inferiores. Se ha analizado la relación de los distintos grados de severidad de enfermedad vascular periférica y tabaquismo, teniendo en cuenta la presencia de otros factores de riesgo para la enfermedad vascular, como la edad, el sexo, masa corporal, perfil lipídico y tensión arterial. El tabaquismo produjo un aumento del riesgo entre 2 y 5 veces con respecto a los no fumadores. También se ha encontrado una relación dosis efecto: el grupo de fumadores de más de 50 paquetes al año tuvo un aumento de riesgo que triplica al de los fumadores de menos de 25 paquetes al año.

3. Mecanismos del efecto adverso sobre el aparato cardiovascular

La elaboración del tabaco es un proceso complejo en el que las hojas de diferentes variedades de tabaco son sometidas al proceso de curación y a la acción de distintas sustancias aditivas como azúcares, humectantes y sustancias aromáticas. Las sustancias que se liberan durante la combustión del cigarrillo provienen también de los aditivos y pueden variar entre los diferentes procesos de elaboración. El humo del tabaco se compone de 4.865 sustancias conocidas, y solo se conocen los efectos de una pequeña parte de ellas. Los mejor estudiados son la nicotina y el monóxido de carbono, que probablemente son los que producen un efecto cardiovascular más importante. Además, el epitelio pulmonar permite el paso de partículas relativamente grandes, y el pulmón es rico en macrófagos, mastocitos y linfocitos, los cuales pueden a su vez liberar numerosas sustancias incluyendo citoquinas. Las personas que tienen hipersensibilidad a alguno de los componentes del humo de tabaco tendrán una mayor liberación de mediadores por las células del pulmón.

3.1. Efectos sistémicos

Tanto de forma crónica como aguda, el tabaco afecta negativamente al equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio. Aunque los fumadores tienen una presión arterial basalmente algo más baja, el efecto de un cigarrillo aumenta su presión arterial y la frecuencia cardíaca. Estos efectos probablemente se deban en gran parte a la acción de la nicotina, de la que se absorben aproximadamente entre 50 y 150 microgramos con cada «calada».

La nicotina actúa a nivel presináptico, produciendo la liberación de acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, vasopresina, hormona del crecimiento, adrenocorticotropina, beta-endorfina, prolactina y cortisol. También excita los receptores nicotínicos de los ganglios autonómicos, médula espinal y médula suprarrenal, produciendo el aumento de adrenalina circulante. El incremento de catecolaminas aumenta a su vez la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, además de otros efectos sobre las plaquetas y el endotelio vascular que contribuyen al proceso aterosclerótico. Entre un 2% y un 6% del humo de tabaco es monóxido de carbono. Este se une a la hemoglobina, formando el compuesto estable carboxi-hemoglobina, que disminuye la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre. Un fumador medio tiene niveles elevados de carboxihemoglobina en sangre, del orden del 5% (del 2% al 15%). Existe una relación directa entre nivel de carboxihemoglobina y angina o umbral de isquemia miocárdica.

3.2. Efectos vasculares

La distensibilidad de grandes arterias disminuye inmediatamente

después de fumar un cigarrillo. Esto mismo se ha comprobado en las arterias coronarias epicárdicas, disminuyendo el flujo coronario incluso en individuos sin enfermedad coronaria. En algunos individuos se observan reducciones de la luz de los vasos coronarios del 40%. Además, el tabaco es un conocido factor de riesgo para la producción de espasmo coronario. Esta vasoconstricción puede iniciar fácilmente la rotura de una placa aterosclerótica.

La integridad de la función endotelial puede medirse groseramente a través de la capacidad vasodilatadora de las arterias del antebrazo. Esta se ha visto que está progresivamente más disminuida según se incrementa el número de cigarrillos. Los ex-fumadores tienen una función endotelial similar a la de los no fumadores, lo que indica que esta alteración es reversible.

Experimentos in vitro muestran un efecto citotóxico directo de la nicotina. Se le ha implicado en el proceso de formación de la placa aterosclerótica a través de una inhibición de la apoptosis, y consecuente permisividad en la proliferación de células musculares lisas de la pared del vaso. Tanto monóxido de carbono como nicotina han sido implicados en alteraciones endoteliales que predisponen a la arteriosclerosis, pero recientemente se atribuye también un papel importante de las sustancias oxidantes del humo del tabaco.

3.3. Alteraciones en las lipoproteínas

Analizando 54 publicaciones que estudian la relación del tabaco con los lípidos, se concluye que los fumadores tienen niveles más altos de colesterol total, colesterol VLDL, colesterol LDL y triglicéridos, y concentraciones más bajas de colesterol HDL y de apolipoproteína A1, y que estas alteraciones están relacionadas con la dosis de tabaco diaria.

El tabaco hace que el LDL colesterol sea más proclive a ser oxidado. Como a su vez los ácidos grasos poliinsaturados hacen al LDL más susceptible de la peroxidación, esto puede implicar que una dieta rica en grasas poliinsaturadas podría ser beneficiosa sólo si se abandona el tabaco.

3.4. Alteraciones en los leucocitos y el sistema del complemento

El humo del tabaco activa el componente C3 del complemento. También tiene una acción quimiotáctica sobre los neutrófilos y aumenta la respuesta de éstos a otros estímulos quimiotácticos. Estas acciones parecen ser sinérgicas con el aumento de adhesividad de los leucocitos al endotelio que se produce por medio de la LDL oxidada.

En el humo del tabaco se forma una macromolécula compleja, la glicoproteína del tabaco, formada por glicoproteínas, polifenoles e hierro, que actúa sobre la vía clásica del complemento activando al complemento¹. Esta activación del complemento produce un aumento de las moléculas de integrina en los leucocitos, y a su vez produce un aumento en la síntesis de selectinas (P y E) y moléculas de la adhesión intercelular. También se produce un aumento de los niveles de interleukina, de inmunoglobulina E y de los factores de crecimiento plaquetar.

Un tercio de los voluntarios muestra una reacción de hipersensibilidad a la glicoproteína del tabaco. Esta hipersensibilidad juega un papel importante en la mayor toxicidad vascular del tabaco en unas personas que en otras. Se ha encontrado correlación entre los niveles de IgE y la presencia de infarto, accidente cerebrovascular y vasculopatía periférica.

3.5. Alteraciones en la hemostasia

La actividad plaquetar se multiplica por 100 tras fumar un solo cigarrillo. El consumo crónico incrementa los niveles de numerosas sustancias proagregantes: tromboxano A₂, tromboxano B₂, prostaglandina F₁-alfa, factor plaquetar 4 y betatrombomodulina. Estos cambios son producidos por componentes del humo distintos de la nicotina.

En los fumadores se produce un cambio sustancial en el endotelio, disminuyendo su capacidad antitrombótica y aumentando los factores trombogénicos. Disminuyen los niveles de proteína C y S y del activador tisular del plasminógenos, y aumentan los niveles del factor VII e inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Ciertos componentes del tabaco activan el factor XII.

Los fumadores tienen aumentada la concentración de fibrinógeno en sangre, lo que es un factor de riesgo coronario. Este aumento persiste varios años después de abandonar el tabaco, lo que parece estar relacionado con la capacidad de algunos polifenoles de adherirse a proteínas en el pulmón. Estas estimulan la producción de interleukina-1 en los macrófagos alveolares, y ésta estimula la síntesis de fibrinógeno en los hepatocitos.

4. Tabaquismo pasivo

Los estudios epidemiológicos de los últimos 10 años muestran que el tabaquismo pasivo conlleva un aumento significativo del riesgo cardiovascular. Las industrias tabaqueras replicaron que estos hallazgos

están sesgados debido a que sólo se publican los estudios que encuentran esto, y sin embargo no se publicarían los que encontraran lo contrario. En particular, argumentaban que no se habían analizado los datos de la Sociedad Americana de Cáncer. Los abogados de las grandes compañías tabaqueras consiguieron que se les proporcionaran los datos de dicha Sociedad para preparar su defensa frente a reclamaciones legales, y fueron analizados por dos consultores que los publicaron en 1995, concluyendo que el tabaquismo pasivo no aumenta el riesgo.

Como respuesta, la Sociedad Americana del Cáncer condujo un análisis riguroso de sus datos, publicándolos en agosto de 1996: se incluyeron en el estudio 353.180 mujeres y 126.500 hombres que nunca habían fumado, y se analizó la mortalidad por enfermedad coronaria en relación con el hábito tabáquico de su pareja. El tabaquismo pasivo, coincidiendo con los datos previamente publicados, incrementó el riesgo cardiovascular un 23% en hombres y un 19% en mujeres. Este incremento se obtuvo teniendo en cuenta los principales factores de riesgo.

Se supone que el mecanismo del incremento de riesgo del fumador pasivo es similar al de los fumadores activos. No obstante, el fumador activo está sometido principalmente al humo de la «corriente principal» (la que se produce al aspirar el humo del cigarrillo, con una combustión a 900°C), cuya composición es algo distinta a la de la «corriente lateral» (el humo que se produce sin la aspiración de aire a través del cigarrillo, con una combustión a unos 600°C). Hay datos que sugieren que el tabaquismo pasivo aumenta la agregación plaquetaria, incrementa el consumo de oxígeno, disminuye la capacidad transportadora de oxígeno, disminuye la concentración de colesterol HDL. Parte de estos efectos son atribuibles a la nicotina y al monóxido de carbono, pero probablemente haya muchas otras sustancias implicadas. También se han encontrado

datos de incremento en el grosor de la íntima y de formación acelerada de placas en personas sometidas a tabaquismo pasivo. Un componente del humo inhalado por los fumadores pasivos, el 1,3 butadieno, ha producido experimentalmente aceleración en la formación de las placas. La función endotelial medida por la capacidad dilatadora de la arteria braquial está disminuída en personas jóvenes con tabaquismo pasivo.

En resumen, hay datos epidemiológicos que demuestran el aumento de riesgo que implica el tabaquismo pasivo, y datos experimentales que pueden explicarlo.

5. Beneficios de dejar el tabaco

El abandono del tabaco es beneficioso para todos los grupos de edad, incluso para los mayores de 65 años. La mortalidad global disminuye en los años siguientes al abandono del hábito, haciéndose casi equiparable al de los no fumadores al cabo de 10-15 años, aunque es probable que el riesgo no llegue a ser exactamente igual al de los nunca expuestos al tabaco. Al abandonar el tabaco, puede haber un aumento transitorio en la tos y la expectoración, pero rápidamente vuelve a disminuir, notando una mejoría sensible en la sintomatología respiratoria.

5.1. Enfermedad coronaria

El riesgo de infarto no mortal disminuye más rápidamente que la mortalidad global, reduciéndose a la mitad al cabo del primer año, y haciéndose similar al de los no fumadores al cabo de unos 3 años. El riesgo de muerte cardiovascular también disminuye más rápido que la

mortalidad global. Se ha encontrado asociación entre el beneficio de dejar el tabaco y la intensidad del hábito, la duración del mismo, la edad en que se abandona y el estado de salud en el momento de dejarlo. Cuanto más joven, menos enfermo y menos expuesto, más beneficioso es dejar el tabaco.

A pesar de ello, se obtienen beneficios al dejar de fumar incluso cuando ya se padece de una enfermedad coronaria grave. Los pacientes que dejan de fumar después de un infarto tienen una mortalidad y una recurrencia de infarto de 25% a 50% menor que los que continúan fumando. En el seguimiento a 10 años del estudio de cirugía coronaria CASS, se encontró que los fumadores que dejaron el tabaco tuvieron más supervivencia, menos hospitalizaciones, menos angina y menor limitación física. Este beneficio fue mayor entre los que fueron intervenidos que entre los que se randomizaron a tratamiento médico. Parece haber una tendencia similar en los pacientes sometidos a angioplastia coronaria.

5.2. Enfermedad cerebrovascular

Al cabo de 5 años de dejar el tabaco, el riesgo de accidente vascular cerebral disminuye al mismo nivel que el de los no fumadores. En un estudio de 117.000 enfermeras, el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo un 22% a los dos años de dejar el tabaco, y un 90% a los 4 años.

5.3. Enfermedad arterial periférica

En un estudio realizado en Escocia, se encontró un riesgo mucho mayor en fumadores activos que en exfumadores, tanto para enfermedad sintomática como para enfermedad asintomática severa o ligera. El beneficio de dejar el tabaco parece mayor cuanto menos intenso sea el consumo previo.

El resultado de la cirugía arterial periférica también es mejor cuando se abandona el tabaco que cuando se continua fumando.

5.4. Otros beneficios cardiovasculares

Los supervivientes de una parada cardíaca tuvieron menos recurrencias cuando abandonaron el tabaco (19% versus 27% en los que siguieron fumando). También son importantes la mejoría en el perfil lipídico, y la menor mortalidad por aneurisma torácico.

En resumen, está totalmente demostrado que el tabaco es un agente etiológico de enfermedades cardiovasculares. Existe una relación dosis-efecto, y el abandono del tabaquismo conlleva una reducción del riesgo cardiovascular, que puede llegar para algunas enfermedades a niveles similares a los de las personas que nunca han fumado. Hay numerosas evidencias que demuestran varios mecanismos de acción de algunos de los componentes del tabaco (sobre todo de la nicotina y del monóxido de carbono) que contribuyen a este aumento de riesgo. Existen evidencias de que el tabaquismo pasivo también produce un aumento del riesgo cardiovascular.

6. Referencias bibliográficas

Banegas JR, Villar F, Rodríguez F. Enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. Importancia sanitaria en España. Hipertensión 1996; 13: 329-341.

Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 1988; 319: 1318-1330.

Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. Immunol Rev 1990; 114: 5-28.

Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. Circulation 1993; 88: 2149-2155.

Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. Br Med J 1989; 298: 784-788.

Dube MF, Green CR. Methods of collection of smoke for analytical purposes. Recent Advanc Tobacco Sci 1982; 8: 42-102.

Garcia-Rubira JC, Valverde B, Romero D, González M, García Martínez JT, Cruz Fernández JM. El infarto de miocardio en la Unidad Coronaria: cambios en una década. Influencia de la fibrinólisis y del aumento de camas. Rev Lat Cardiol, 1996; 17: 12-15.

Glantz SA, Parmley WW. Passive and active smoking. Circulation 1996; 94: 596-598.

Hoffmann D, Wynder EL. Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke. IARC Sci Publ 1986; 74: 145-165.

Jonas MA, Oates JA, Ockene JK et al. Statment on smoking and cardiovascular disease for health care professionals: AHA Medical/Scientific Statement. *Circulation* 1992; 86: 1664-1669.

Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acata Med Scand* 1987; 221: 253-260.

Kannel Wg, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens* 1990; 8(5): S3-S8.

Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269-282.

Mustard JF, Murphy EA. Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. *Br Med J* 1963; 1: 846-849.

Nachman RL. Thrombosis and atherogenesis: molecular connections. *Blood* 1992; 79: 1897-1906.

Ockene IS. Smoking after acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 297-299.

Rigotti NA, Pasternak RC. Cigarette smoking and coronary heart disease. *Cardiol Clin North* 1996; 14: 51-68.

Rosenberg E, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990; 322: 213-217.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794.

Stafford RS, Becker CG. Cigarette smoking and atherosclerosis. *En*

Fuster V, Ross R, Topol EJ eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia 1996, Lippicott-Raven: 303-325.

Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996; 94: 622-628.

Tsevat J. Impact and cost-effectiveness of smoking interventions, *Am J Med* 1992; 92 (S1A): 43S-47S.

US Department of Health and Human Services: The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication 1990 n° (CDC) 90: 8416.

Waters D, Lesperance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Hudgin R et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 94: 614-621.