

Valmore Bermúdez, Luis Acosta, Daniel Aparicio, Freddy Finol, Roger Canelón, Alí Urdaneta, Magaly Bustamante, Miguel Aguirre, Manuel Velasco¹

Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Universidad del Zulia, Venezuela.
Correspondencia: Valmore Bermúdez, MD; PhD. La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina,
Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez".

¹Unidad de Farmacología Clínica, Escuela de Medicina José María Vargas. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela
E-mail: vbermudez@hotmail.com; drdanielaparicio@hotmail.com; ffinol166@hotmail.com

Recibido: 18 /10/2009

Aceptado:28 /11/2009

Resumen

El hábito tabáquico es considerado un factor de riesgo para varias enfermedades especialmente la enfermedad cardiovascular. El hábito tabáquico ha sido relacionado con la aterosclerosis desde la disfunción endotelial temprana hasta la aparición del evento coronario agudo.

Tanto el fumador activo como el pasivo están expuestos a riesgo cardiovascular, y se piensa que hay una relación directa y dosis-dependiente con la exposición al humo del cigarrillo. Este hecho, sin embargo es debatible ya que estudios clínicos experimentales recientes han demostrado que existe una relación no lineal entre la exposición al humo del cigarrillo y la enfermedad cardiovascular. Los componentes tóxicos del humo del cigarrillo y los mecanismos que lo relacionan con la enfermedad cardiovascular son poco conocidos, pero se sabe que el humo del cigarrillo incrementa el proceso inflamatorio, trombótico y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Recientes estudios apoyan la hipótesis de que la exposición al humo del cigarrillo incrementa el estrés oxidativo como un mecanismo potencial para la iniciación de la disfunción cardiovascular.

Estudios epidemiológicos han establecido que el consumo de cigarrillo se ha relacionado a un incremento de hasta 2.5 veces mayor riesgo para enfermedad arterial coronaria por encima de los no fumadores, del mismo modo se demostró en cuanto a pronóstico a largo plazo que se incrementa de manera significativa el riesgo de re-infarto en aquellos pacientes que continúan con el hábito luego de dicho evento, comparado con sujetos fumadores que después del primer infarto dejaron de fumar. De esta forma, la evidencia que relaciona la exposición al humo del cigarrillo con la enfermedad cardiovascular está claramente presentada, todavía los componentes específicos del humo del cigarrillo y los mecanismos responsables para su asociación no han sido dilucidados.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, Factor de riesgo, hábito tabáquico.

Abstract

Cigarette smoking is considered a risk factor for many diseases especially for cardiovascular disease. Cigarette smoking it has been related with atherosclerosis from the endothelial dysfunction until the appearance of an acute coronary event.

Both the active smoker as the passive are exposed to cardiovascular risk, and it is thought there are a direct relationship and dependent dose with the exhibition to the smoke of the cigarette. This fact however is since debatable because recent experimental clinical studies they have demonstrated that a non lineal relationship exists among the exhibition to the smoke of the cigarette and the cardiovascular illness. The toxic components of cigarette smoke and the mechanisms that relate it with the cardiovascular disease are largely unknown, but it is known that the smoke of the cigarette increases the inflammatory process, the thrombosis and the oxidation of low density lipoprotein cholesterol. Recent studies support the hypothesis that the exhibition to the smoke of the cigarette increases the oxidative stress as a potential mechanism for the initiating cardiovascular dysfunction.

Epidemiological studies have been established that the cigarette consumption has been related to an increment of up to 2,5 times more risk for cardiovascular disease than the non smokers. Furthermore, was demonstrated as for long term this risk factor predicts that is increased in a significant way the risk of heart attack in those patients that continue with this habit after this event, compared with smokers that stopped to smoke after the first acute coronary event. This way, the evidence that relates the exhibition to the smoke of the cigarette with the cardiovascular illness this clearly supported, but still the specific components of the smoke of the cigarette and the responsible mechanisms for their association have not been elucidated.

Key words: Cardiovascular disease, risk factor, smoking.

El cigarrillo, sustancia de consumo masivo que posee alrededor de 4.700 componentes nocivos para la salud, representa actualmente un problema de salud pública, debido a sus efectos perjudiciales combinados con su fácil acceso, lo cual lo convierten en un arma potente que atenta contra la salud humana, tanto para los fumadores activos como para los pasivos, quienes no escapan de las complicaciones¹. El cigarrillo es capaz de incrementar considerablemente el riesgo de enfermedades cardiovasculares, predominantemente los eventos isquémicos cardíacos, y sus efectos se ven potenciados más aún si goza de la interacción con otros factores predisponentes para enfermedad cardiovascular, tales como hipertensión arterial, dislipidemias, sedentarismo, uso de anticonceptivos orales, etc., ya que es capaz de producir alteraciones a través del monóxido de carbono relacionado con la carboxihemoglobina, la nicotina y su efecto sobre el sistema nervioso autónomo, así como por liberación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno claves en la fisiopatología de enfermedades cardíacas y pulmonares, tener un efecto proaterogénico mediado por la homocisteína, producir alteraciones del metabolismo lipídico, modificar la respuesta vasomotora, entre otros. Pero dichas alteraciones no son exclusivas de fumadores sino de aquellos que no poseen el hábito, ya que las concentraciones del humo tabáquico en la atmósfera alcanzan niveles elevados, capaces de generar daños significativos. Por tales consecuencias es pertinente entonces dicho estudio, analizando los efectos del cigarrillo como predictor de enfermedades cardiovasculares y otras patologías^{2,3}.

Epidemiología

En el presente, cerca de 1 de cada 3 adultos fuman cigarrillo; se estima que al menos 1.2 billones de personas de la población mundial fuman de manera ocasional o regular. Se estima que el número de fumadores se incrementará hasta 1.6 billones para el año 2025. Las consecuencias del hábito tabáquico son extremas, teniendo que en los países desarrollados el 15% del presupuesto de salud corresponde a cuidados de salud relacionados con el cigarrillo¹. Para la última década del siglo pasado 3 millones de personas a nivel mundial murieron debido al referido hábito, y esta cifra se incrementó hasta 4 millones para el año 1998; proyectándose que para el año 2020 se produzcan 8.4 millones de muertes². En países como Nueva Zelanda (Woodward et al.) se estima que hasta el hábito pasivo es capaz de producir hasta 490 muertes prevenibles al año, apenas por debajo de las muertes por accidentes viales (500 muertes/año) siendo la enfermedad arterial coronaria la segunda causa en frecuencia.

Se ha establecido que el consumo de cigarrillo se ha relacionado a un incremento de hasta 2.5 veces mayor riesgo para enfermedad arterial coronaria por encima de los no fumadores³. Según Leone et al.⁴, en un estudio de pronóstico a largo plazo demostró que se incrementa de manera

significativa el riesgo de re-infarto en aquellos pacientes que continúan con el hábito luego de dicho evento, comparado con sujetos fumadores que después del primer infarto dejaron de fumar. Para los fumadores que sobrevivieron al primer infarto agudo de miocardio (Pohjola et al.), el riesgo de muerte en 4 años fue 2.3 veces mayor para los que continuaron fumando que para los que abandonaron el hábito, siendo el riesgo de mortalidad de estos últimos parecido al de aquellos no fumadores⁵.

El más importante estudio sobre enfermedades cardiovasculares, el estudio Framingham⁶ demostró que aquellos sujetos que dejaron de fumar luego del primer episodio de infarto de miocardio, la tasa de mortalidad a los 6 años fue 62% menos que en aquellos que mantuvieron el hábito.

El tabaquismo es uno de los riesgos cardiovasculares capaces de causar efectos dañinos sobre el miocardio y vasos sanguíneos así como causar disfunción endotelial. Según el "teorema de Leone"^{4,7}, el tabaquismo activo lesiona el sistema cardiovascular crónicamente, causando lesiones estructurales, que a largo plazo llegaran a ser alteraciones irreversibles, principalmente relacionadas a aterosclerosis coronaria. En contraste, el tabaquismo pasivo o exposición ambiental al humo del cigarrillo causa de manera transitoria alteración del desempeño cardiovascular, que puede ser considerablemente dañino para aquellos sujetos con enfermedad coronaria establecida.

Los mecanismos por los cuales se pueden explicar las lesiones en los vasos sanguíneos y miocardio son directa e indirectamente mediados por el monóxido de carbono, a través de la interferencia con la oxihemoglobina y los desórdenes funcionales mediados por la nicotina, por sus efectos sobre el sistema nervioso autónomo, específicamente sobre el simpático (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos de la nicotina sobre el sistema vascular

- 1.- Incremento de la presión sanguínea
- 2.- Efecto cronotrópico positivo
- 3.- Aumento de los niveles plasmáticos de Catecolaminas
- 4.- Incremento en los niveles de LDL
- 5.- Disminución de los niveles de HDL
- 6.- Disminución del umbral para fibrilación ventricular
- 7.- Incremento de la adhesividad plaquetaria
- 8.- Incremento de radicales libres

Leone A, et al *Curretn Pharmaceutical Design* 2003, vol 9 No 29 2417 - 2423

Hábito tabáquico y otros factores de riesgo cardiovascular

Hallazgos de estudios controlados han identificado al cigarrillo como un factor independiente de riesgo cardiovascular, sin embargo, el mismo interactúa con otros factores. El incremento de la presión arterial y los niveles séricos de colesterol incrementan el riesgo cardiovascular en fumadores, y a cada nivel de incremento de estos factores de riesgo, el riesgo en fumadores hipertensos y dislipidémicos es estadísticamente mayor que en aquellos que no fuman. El "Pooling Project Research Group"⁸ ha demostrado el efecto sinérgico del hábito tabáquico con la hipertensión y dislipidemias. Otros estudios como el Ni-Hon-San⁹, confirman este sinergismo, demostrando que el hábito tabáquico y la incidencia de cardiopatía is-

quémica, en presencia de hipercolesterolemia fue mucho más que aditivo en Japoneses Americanos que viven en Hawaii; el mismo efecto no fue observado en hombres Japoneses que viven en la misma región ni en el mismo Japón, quienes presentan usualmente menos niveles séricos de colesterol. Evidencia de este efecto sinérgico también fue demostrado en el "Stockholm Prospective Study"¹⁰. Este sinergismo explica una diferente tasa de enfermedad cardiovascular en aquellos sujetos que tienen protección genética contra uno o más factores de riesgo cuando son comparados con aquellos que no tienen tales condiciones.

En el caso de las mujeres, se posee clara evidencia que la combinación del consumo de cigarrillos con la utilización de anticonceptivos orales potencia la ocurrencia de eventos isquémicos cardíacos¹¹. Los anticonceptivos orales, utilizados por un gran número de mujeres en países desarrollados, pueden causar también trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. La terapia estrogénica postmenopausia se ha asociado a un efecto protector de muerte por enfermedad coronaria, aunque su utilidad práctica ha sido debatida ampliamente por muchos.

Cigarrillo y daño por radicales libres

Parte de la fisiopatología de las enfermedades pulmonares y cardiovasculares está dada por el alto grado de estrés oxidativo al cual se someten los fumadores, ocasionado por los radicales libres (RL) y otras especies reactivas de oxígeno (ERO) que se desprenden o son originadas por el humo del cigarro¹²⁻¹⁴.

La exposición excesiva a ERO, como sucede en los fumadores, puede provocar estrés patológico a células y tejidos, estado conocido como estrés oxidativo el cual producir daño a proteínas esenciales, peroxidación lipídica, ruptura de cadenas en el ADN, modificación de sus bases, aumento intracelular anormal de Ca^{+2} libre y, en ciertos casos, apoptosis o necrosis^{15, 16}.

Se estima que en cada bocanada de humo ingresa al organismo la impresionante cifra de 1.015 RL, carga tan elevada que explica el estrés oxidativo al cual se someten los fumadores y que se muestra en indicadores como el aumento de malondialdehído en plasma, de los dienos conjugados del ácido linoleico y de los niveles circulantes de F2-isoprostanos de fumadores, indicadores todos del incremento en la peroxidación lipídica y, por tanto, afectación profunda de la estructura y función celular en los adictos al hábito de fumar^{17,18}.

El humo del tabaco contiene en sus fases gaseosa, de partículas y oleosa (alquitrán), una importante cantidad de compuestos químicos con repercusiones negativas para la esfera cardiovascular (TABLA 2), de los cuales en su fase gaseosa se encuentran el monóxido de carbono, el cianuro de hidrógeno; en la fase de partículas nicotina e hidrocarburos aromáticos policíclicos. El humo del tabaco también contiene dos tipos de radicales libres los cuales han aumentado la preocupación por su papel en el desarrollo de muchas enfermedades (incluyendo las cardiovasculares). El principal grupo de radicales libres, presente en la fracción oleosa del tabaco es el complejo quinona/hidroquinona (Q/QH₂) que juega un papel importante en

la reducción del oxígeno a superóxidos. El componente dominante en la fracción gaseosa son radicales libres de oxígeno y carbono que forman, los cuales son altamente reactivos con los ácidos grasos insaturados presentes en membranas celulares y lipoproteínas¹⁹. En condiciones in vitro, una solución acuosa "bufferada" saturada en oxígeno (condiciones similares a las encontradas en el pulmón), la autooxidación de las sustancias oleosas toma lugar y se forman radicales superóxido y semihidroquinona²⁰. Los efectos adversos de estos radicales libres son: a) Peroxidación de ácidos grasos y formación de LDL oxidada; b) Producción de daño endotelial (acumulación de células espumosas); c) Disfunción endotelial (supresión de la bioactividad del vasodilatador derivado de endotelio, Oxido Nítrico, o ambas; d) Stress hemodinámico, dado a la dificultad de respuesta que van a presentar los vasos sanguíneos a estímulos vasodilatadores; e) Stress oxidativo dado al consumo de sustancias antioxidantes circulantes y a la dificultad de estos para ser reducidos y reactivados³¹⁻³⁴.

Tabla 2. Enfermedades Cardiovasculares relacionadas con el hábito Tabaquico

- 1.- Hipertensión Arterial.
- 2.- Enfermedad Coronaria.
- 3.- Enfermedad cerebrovascular
- 4.- Arritmias
- 5.- Aterosclerosis Aórtica
- 6.- Enfermedad vascular periférica aterosclerótica
- 7.- Tromboangeitis obliterans (Enfermedad de Buerger)
- 8.- Cardiomiopatía

Leone A, et al *Curretn Pharmaceutical Design* 2003, vol 9 No 29 2417 - 2423

Según Pryor y col. también se han identificado en el humo de cigarrillo dos diferentes grupos de radicales libres, agrupados según sus períodos de vida en radicales de larga vida en la fase corpusculada (fase tar), y radicales de breve vida, en la fase aeriforme (fase gas). Siendo el principal radical en la fase tar, el conjunto quinona-hidroquinona señalado anteriormente, el cual es un sistema redox muy activo que puede reducir el oxígeno molecular en radical superóxido y enseguida en peróxido de hidrógeno y radical hidroxílico^{35,36}.

Por su parte la fase gas del humo de cigarrillo contiene pequeños radicales alquílicos y alcoxílicos dotados de reactividad muy superior a los radicales de la fase corpusculada. Los radicales de la fase gas, a diferencia de los anteriores, no pueden ser observados directamente con la espectroscopía EPR porque tienen un tiempo de vida de fracciones de segundo. El análisis es posible utilizando técnicas de spin trapping y medición de la quimioluminiscencia³⁷.

Efecto aterogénico del cigarrillo y su relación con la homocisteína

Las propiedades pro-aterogénicas del tabaco también son reflejadas por su influencia con la homocisteína, un factor de riesgo independiente para aterosclerosis. La homocisteína es un aminoácido azufrado no formador de proteínas, encontrándose en el plasma en dos formas: oxidada y reducida. La forma oxidada representa hasta el 99% de la homocisteína circulante, encontrándose que el 70% de esta se fija a la albúmina y el 30% restante se encuentra como residuos de disulfuro libres. La tiolación de la homocisteína modifica la lipoproteínas LDL a través de los resi-

duos de lisina libres de LDL, lo cual resulta en agregación de la misma y posterior formación de células espumosas en la íntima de los vasos (Lesión grado I según la "American Heart Association"). También se ha demostrado que la actividad de la enzima superóxido dismutasa disminuye conforme se incrementan los niveles circulantes de homocisteína, por lo que se considera que la homocisteína depriva a los vasos sanguíneos de su protección fisiológica antioxidante, por lo que incrementa la oxidación de LDL y favorece la progresión de la lesión aterogénica²¹.

En el estudio ASAP ("Antioxidant Supplementation in Atherosclerotic Prevention") se determinó que un incremento en las concentraciones de homocisteína (por encima de 15mmol/L) fue asociado a un incremento en la peroxidación lipídica²². Según la evidencia presentada por Sobzak, la manera con la que el hábito tabáquico influye sobre las concentraciones de homocisteína y sobre la formación de ateromas son mediante: 1) Las diferencias de estilos de vida entre fumadores y no fumadores, ya que los fumadores tienen tendencia a comer menos frutas y vegetales, los cuales son la principal fuente de folatos y vitamina B12, vitaminas involucradas en la disminución de los niveles séricos de homocisteína (Figura 1); y 2) El dióxido de azufre y los cianuros presentes en el humo del cigarrillo se combinan con la hidroxicobalamina produciendo cianocobalamina y sulfocobalamina, compuestos que no poseen actividad de coenzima, además, el óxido nitroso del tabaco inactiva la metilcobalamina, pieza clave en la transferencia de radicales metilo a los folatos, por lo que inactiva la metionin sintetasa reduciendo la capacidad de reconvertir la homocisteína en metionina, concluyendo que una de las vías de la actividad aterogénica del tabaco es mediante el incremento de los niveles de homocisteína

Figura 1

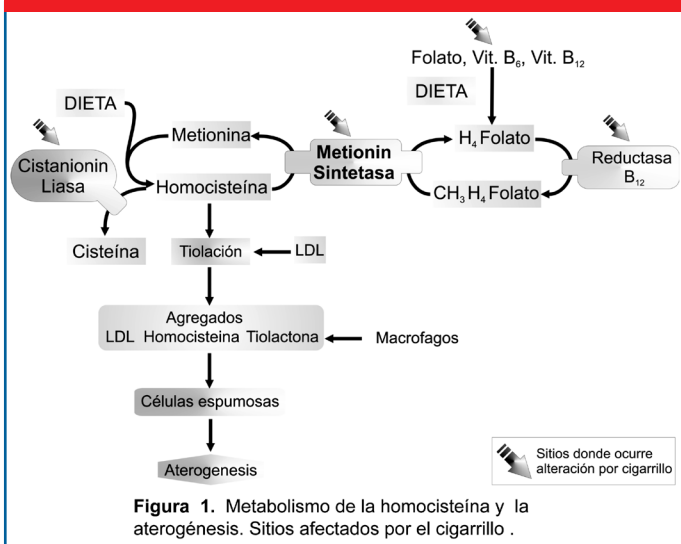


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína y la aterogénesis. Sitios afectados por el cigarrillo.

Tabaco y lesiones preaterogénicas y aterosclerosis

Matturri et al.²³ basados en los estudios que describen el desarrollo de lesiones coronarias preateroscleróticas y sobre el origen fetal de las mismas²⁴, condujo un estudio anatomopatológico en arterias coronarias de neonatos entre 32 y 40 semanas fallecidos por muerte súbita, evidenciando que el 50% de los mismos (casi todos prove-

nientes de madres fumadoras) presentaban alteraciones estructurales multifocales en las paredes coronarias, las células musculares lisas perdieron polaridad formando columnas perpendiculares al eje de la media y se infiltraron hacia el tejido conectivo subendotelial (Figura 2) probablemente como consecuencia de la acción de la nicotina y productos de combustión del cigarrillo.

Figura 2

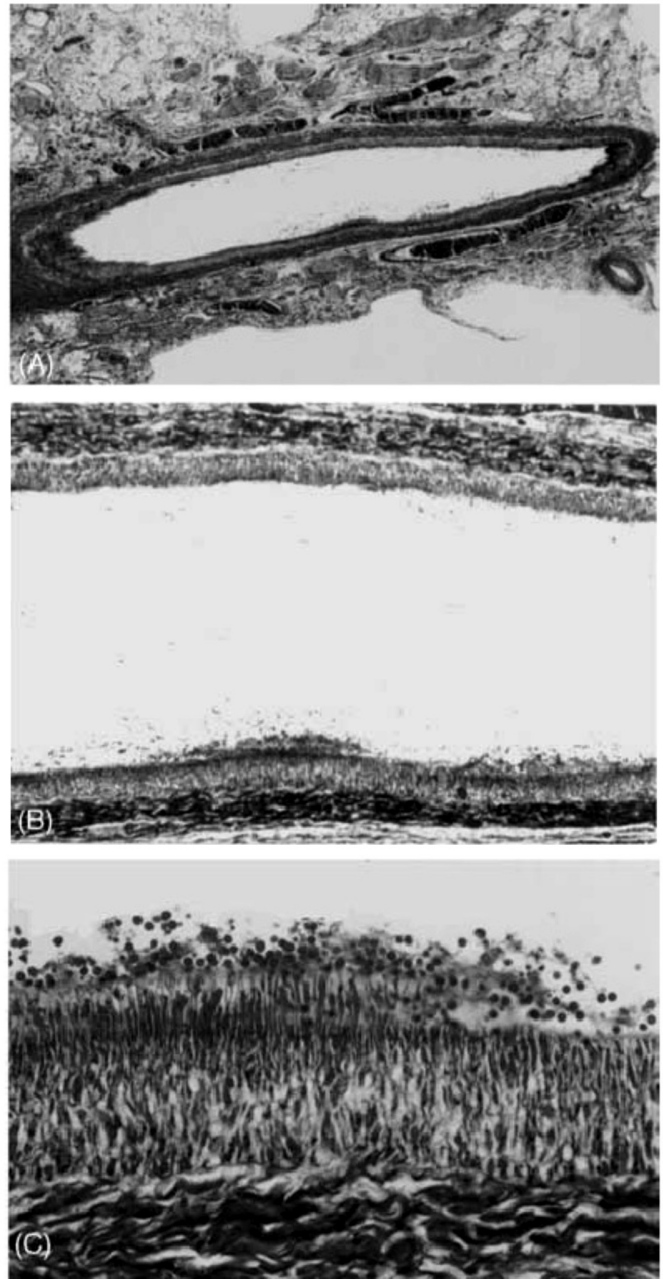


Figura 2. Arteria coronaria (Rama descendente anterior izquierda) de un Feto de 38 semanas de gestación. El engrosamiento focal consiste en células musculares lisas de la media orientadas perpendicularmente

a) X 20 b) X 100 c) X 400

Matturri L. et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1:2234-2238.

La disfunción vasomotora, la inflamación y la modificación de los lípidos son componentes integrales del comienzo y la progresión de la aterosclerosis. Las secciones siguientes analizan los conocimientos actuales acerca de los efectos del humo de cigarrillo sobre estos componentes de la aterogénesis²⁵.

Disfunción vasomotora: en los seres humanos, la exposición al humo del cigarrillo deteriora la vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) en los lechos macrovasculares, como las arterias coronarias y humeral y en los lechos microvasculares. Una sólida experiencia demuestra que la disminución de la VDE asociada al tabaquismo es atribuible a una menor disponibilidad de óxido nítrico²⁶⁻²⁸.

Respecto a la inflamación, el óxido nítrico también inhibe muchas moléculas inflamatorias que son componentes esenciales del comienzo y la evolución de la aterosclerosis. Varios estudios indicaron que el humo de cigarrillo aumenta las cifras de leucocitos en alrededor del 20-25% in vivo, el tabaquismo se asocia con un aumento de la concentración de múltiples marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva, la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, tanto en hombres como en mujeres fumadoras. Aumenta también la actividad de las moléculas de adhesión^{29,30}.

El tabaquismo podría favorecer la aterosclerosis, en parte por sus efectos sobre el lipidograma. Los fumadores tienen concentraciones significativamente más altas de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), pero la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) es menor en los fumadores que en los no fumadores. Más importante aún, el tabaquismo aumenta también la modificación oxidativa del LDL-C^{31,32}.

Los productos circulantes de la peroxidación lipídica y los títulos de autoanticuerpos contra el LDL-C oxidado están significativamente aumentados en los fumadores. El tabaquismo también puede disminuir la actividad plasmática de la paraoxonasa, una enzima que protege contra la oxidación del LDL-C^{31,32}.

Cigarrillo y lípidos

Existe una variedad de cambios asociados al cigarrillo que parecen contribuir con este riesgo incrementado para enfermedad coronaria aguda, incluyendo alteración de los niveles plasmáticos de lípidos, niveles elevados de carboxihemoglobina, factores de coagulación y viscosidad sanguínea. Estudios in vitro demuestran que la exposición al cigarrillo produce LDL oxidada, y esta lipoproteína modificada causa la acumulación de ésteres de colesterol en macrófagos²⁴, por lo tanto, la oxidación del LDL-C contribuye con la formación de células espumosas y la aterosclerosis.

Craig et al.³³, evidenció incrementos estadísticamente significativos en los niveles plasmáticos de triglicéridos, VLDL y LDL, así como una disminución significativa en la concentración de HDL en sujetos adolescentes fumadores comparado con no fumadores. Este patrón es aún significativamente mayor cuando se comparan adultos fumadores con adolescentes fumadores por lo que es razonable asumir que este grupo etario posee un riesgo claro de padecer eventos coronarios en la vida adulta.

Godsland et al.³⁴ evidencia en el HDDRISC-1 ("First Herat Disease and Diabetes Risk Indicator in a Sreened Cohort Study"), estudio prospectivo para factores de riesgo de enfermedad cardiovascular; una asociación significativa entre el cigarrillo y la disminución de las HDL.

Cigarrillo y respuesta vascular

Butler et al.³⁶ demostraron una reducción significativa en la tasa de flujo sanguíneo en el antebrazo de sujetos fumadores tratados y no tratados con el vasodilatador dependiente de endotelio acetilcolina (Figuras 3 y 4); sin embargo, no se demostró una variación significativa ante la respuesta de vasodilatadores no dependientes de endotelio, provocada por nitroprusiato de sodio y verapamil demostrando el papel fundamental del cigarrillo en la patogénesis de la disfunción endotelial.

El cigarrillo también se encontró involucrado con un deterioro significativo de la vasoconstricción dependiente de endotelio inducida por monometil L-arginina. Además, se ha investigado sobre el papel del hábito tabáquico y su influencia en el Sistema Renina Angiotensina, evidenciando un agravamiento significativo de la vasoconstricción provocada por la infusión intra-arterial de Angiotensina I entre pacientes fumadores y no fumadores, sin embargo, no hubo variación en la respuesta a la Angiotensina II, lo que potencia los efectos adversos producto de la disfunción endotelial mediante el bloqueo de la producción y bioactividad del óxido nítrico.

Figura 3

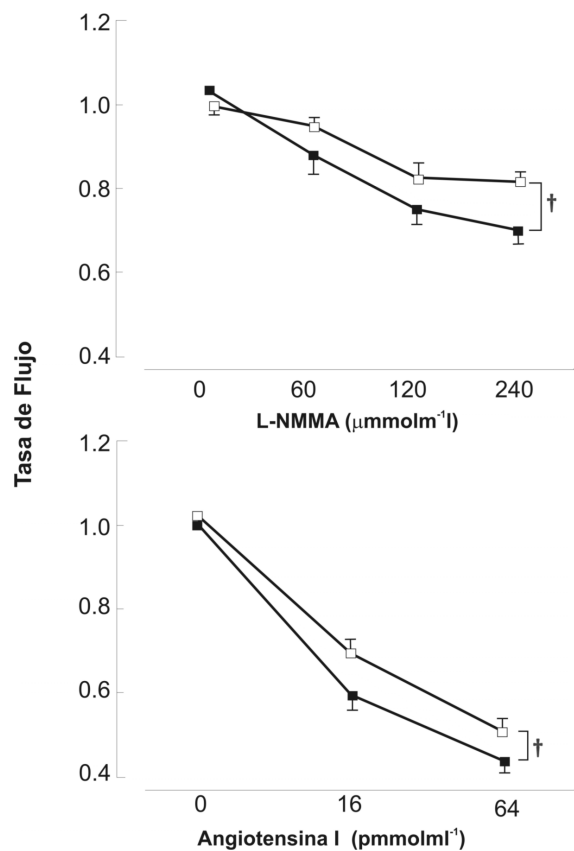


Figura 3 Curva de Respuesta para L-NMMA y Angiotensina I Fumadores ■ No fumadores □ † P<0.005 Butler et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 52(2):145-149.

Figura 3

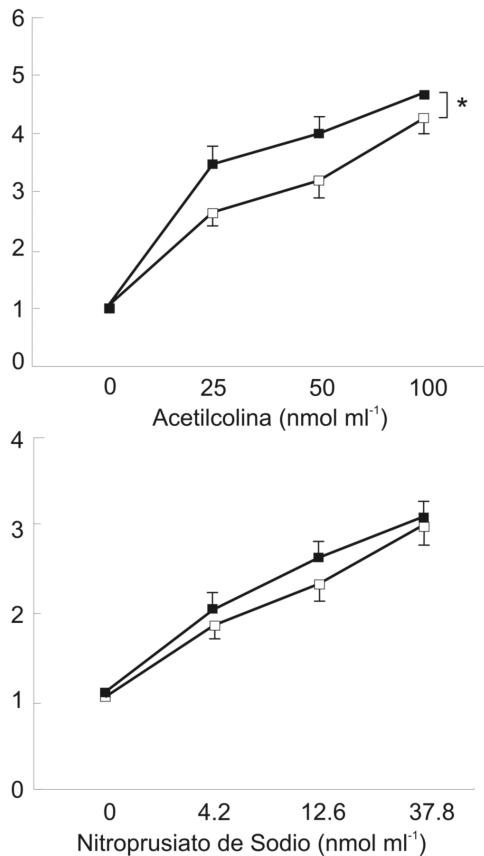


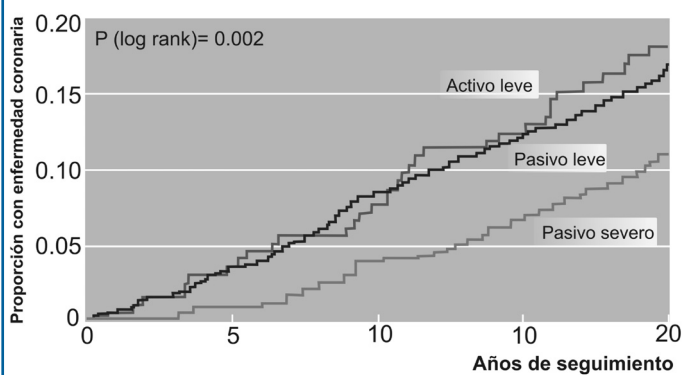
Figura 4 Curva de Respuesta para Acetilcolina y Nitroprusiato de sodio

Fumadores ■ No fumadores □

† P<0.005

Butler et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(2):145 – 149.

Figura 5



Proporción de hombres con enfermedad arterial coronaria por años de seguimiento según grupos de fumadores: pasivos leves: (niveles de cotinina 0 – 0.7ng/ml) pasivos severos (niveles de cotinina 0.8 – 14ng/ml) activos leves fumadores de 1 – 9 cigarrillos/día

Whincup et al. *BMJ* 2004; 329:200–205.

Hábito pasivo y enfermedad coronaria

Una gran serie de observaciones durante los últimos veinte años sobre la exposición aguda al humo del cigarrillo ambiental son confirmatorias de que el hábito pasivo debe ser considerado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria. Se estima que a nivel global, las muertes atribuibles a la exposición ambiental al humo del tabaco se encuentra en un rango de 53.000–60.000 anualmente; también se conoce que aquellos sujetos expuestos al humo del cigarrillo en el sitio de trabajo tienen 1.23 veces mayor riesgo para enfermedad coronaria que los sujetos no fumadores³⁷. El riesgo relativo es significativamente mayor en mujeres (1.99) que en hombres³⁸. En países como Nueva Zelandia⁴⁰, se estima que se producirán alrededor de 490 muertes potencialmente prevenibles por años, señalando como segunda causa enfermedad coronaria luego del cáncer de pulmón.

Aproximadamente dos terceras partes de la atmósfera de espacios interiores confinados, son frecuentemente contaminadas por humo de cigarrillo, el cual es involuntariamente inhalado tanto por fumadores como no fumadores⁴. Los fumadores incrementan el daño debido a su hábito activo, mientras que los no fumadores son perjudicados en contra de su voluntad.

Estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales basados en el seguimiento de la exposición pasiva tanto aguda como crónica al humo del cigarrillo, ciertamente confirman los efectos dañinos sobre corazón y vasos, con cambios evidentes en la función endotelial y plaquetaria, con el consecuente deterioro del desempeño cardíaco, la tasa de enfermedad arterial coronaria en no fumadores con hábito pasivo demuestra un incremento estadísticamente significativo en la mayoría de los estudios de largo plazo conducidos en mujeres casadas con fumadores o ex-fumadores, así como de personas que viven con fumadores. Leone et al.⁴⁰ demostró efectos negativos del hábito pasivo sobre la esfera cardiovascular luego de la exposición aguda a humo de cigarrillo, particularmente en aquellos que sufrían cardiopatía isquémica establecida; el desempeño cardíaco fue deteriorado de manera importante luego de la exposición pasiva durante pruebas de stress.

Existen muchas alteraciones de tipo bioquímicas, metabólicas y estructurales asociadas a la Exposición Ambiental al humo del tabaco. La exposición prolongada al monóxido de carbono se ha demostrado que produce cambios ultraestructurales sobre el miocardio, específicamente sobre la función mitocondrial del cardiomiocito.

La evidencia indica la relación entre la vasodilatación dependiente de endotelio y exposición al humo de tabaco ambiental es caracterizada por una respuesta negativa de vasodilatación dependiente de endotelio en sujetos sanos. La vasodilatación endotelio dependiente es un marcador importante de integridad endotelial y refleja respuesta del mismo al óxido nítrico. Giannini et al.³⁹ encontró que los sujetos voluntarios sanos expuestos a humo de tabaco ambiental presentaron deterioro significativo de esta respuesta.

El incremento en la actividad y adhesividad plaquetaria es otra vía por la cual la exposición al humo de tabaco ambiental puede conducir a eventos coronarios, jugando un papel importante en la formación de trombos, con crecimiento y progresión de placas ateroscleróticas.

La elevación de los niveles plasmáticos de los lípidos, la conversión de LDL a LDL oxidada y los cambios en la distribución de lípidos plasmáticos no está claramente demostrada luego de exposición ambiental al humo de tabaco.

Los radicales libres de oxígeno presentan documentados efectos perjudiciales sobre la membrana celular en el cardiomiocito, induciendo alteraciones importantes en su función. Los fumadores pasivos presentan un agravamiento de la evolución de un infarto agudo de miocardio a través de un incremento significativo de los radicales libres durante la reperfusión de la lesión. Las personas con cardiopatía isquémica establecida frecuentemente han tenido niveles elevados de carboxihemoglobina, y por lo tanto, menos capacidad para el transporte de oxígeno.

Marcadores biológicos como la cotinina (metabolito de la nicotina) han sido de utilidad para la medición de la exposición al humo del cigarrillo en sujetos emparentados o que viven con fumadores. Whincup et al.⁴¹ condujeron un estudio basándose en el "British Regional Heart Study", estudio prospectivo de 20 años de seguimiento clínico, donde se evidenció (Figura 5) que en los sujetos clasificados como fumadores pasivos severos (con niveles de cotinina entre 0.8 – 14ng/ml) la tasa de riesgo para enfermedad coronaria fue significativamente mayor que el determinado en fumadores pasivos leves (aquellos con niveles de cotinina menores de 0.7ng/ml), y similar al evidenciado en fumadores activos leves (clasificados como fumadores de 1 a 9 cigarrillos/día). Dicho riesgo también se evidenció progresivo conforme aumentaba el tiempo de seguimiento.

Por otra parte, Pitsavos et al.⁴² en el estudio caso-control "CARDIO2000" llevado a cabo en Grecia, que incluyó pacientes con un primer episodio de síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio; angina inestable) y sujetos sanos reportó que en 86% de los pacientes y hasta 56% de los sujetos sanos presentaron exposición mayor de 30min/día al humo del cigarrillo durante la casa y/o trabajo independientemente de su condición de hábito; obteniéndose que el riesgo para desarrollo de síndromes coronarios agudos fue significativamente mayor en sujetos expuestos al humo del cigarrillo en el sitio de trabajo que la exposición doméstica. También se demostró que los no fumadores que presentaron exposición regular e inclusive ocasional al humo del cigarrillo presentaron un incremento del 47% del riesgo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos que aquellos no expuestos⁴³⁻⁴⁵.

Feldman et al.⁴⁶ encontraron que hasta un 11% de los adolescentes hijos de fumadores presentan niveles de cotinina superiores a los 2.5ng/ml, y este fue asociado a un incremento significativo de hasta un 8.9% en la relación colesterol total/HDL, un buen documentado predictor del riesgo de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria;

esto debido a una reducción de 6.8% en la concentración plasmática de HDL.

Medidas preventivas

Las medidas preventivas deben enfocar al menos tres vías: a) Modificación de estilos de vida; b) Terapia medicamentosa conducida hacia los factores de riesgo documentados; y c) Suplementación dietética. No menos que el cese del consumo del cigarrillo es necesario para prevenir eventos cardiovasculares. El riesgo de eventos recurrentes en un paciente con infarto de miocardio pre-existente es dramáticamente disminuido por el solo hecho de eliminar el hábito de fumar, el riesgo relativo de enfermedades cardiovasculares declina a un nivel cercano al de los no fumadores en un año. Está bien documentado que una persona de 35 años que deja de fumar extiende su sobrevivencia de 3 a 5 años con mucha mejoría de la expectativa de vida causada por la reducción de eventos cardiovasculares⁴⁸⁻⁵⁰.

La actividad física es la segunda vía para mejorar los beneficios del cese del hábito tabáquico. El ejercicio de intensidad intermedia reduce la progresión de aterosclerosis, causa dilatación de los vasos sanguíneos y determina una caída en el peso corporal del fumador, sin embargo, estos resultados no están del todo esclarecidos^{50,51}.

Los efectos benéficos de la terapia medicamentosa contra otros importantes factores de riesgo cardiovasculares son más y mejores establecidos. Se obtienen resultados protectores al tratar patologías como: Hipertensión, LDL elevadas, Diabetes Mellitus, obesidad, y en ocasiones, el Estado Post-menopáusico debe ser tratado en un intento por disminuir su interacción^{52,53}.

Estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles plasmáticos de Vitaminas C y E fueron significativamente menores en fumadores comparados con no fumadores, además, la Vasodilatación Dependiente de Endotelio en el antebrazo de fumadores crónicos puede ser mejorada con la administración aguda intrarrenal de Vitamina C. En el "Health Professionals Follow-Up Study", se reportó una reducción de eventos coronarios en sujetos sanos que ingerían 100 a 250 UI de Vitamina E al día^{46,53}.

Con respecto a la manera de cómo combatir la exposición ambiental al humo del cigarrillo, se ha medido la efectividad de la legislación contra consumo de cigarrillo en los sitios públicos y de trabajo, como el realizado en Helena, Montana, USA⁴⁷, donde se comprobó una caída en el número de ingresos por infarto de miocardio en el único Hospital de la localidad, luego de la aplicación de una ley que prohibió el fumar en dicho sitio desde el 2002. Esto se debe a un doble efecto, el primero, mantener ambientes libres de humo disminuyendo la exposición ambiental y por otra parte por obligar a los fumadores activos a no fumar.

El conocimiento de los efectos del humo de cigarrillo sobre la salud de la persona, ha ocasionado que se hayan implementados medidas no solo en los Estados Unidos sino en una gran cantidad de países del mundo entero: Argentina, Australia, Bangladesh, Brasil, Bulgaria, Bután,

Canadá, Corea del Sur, Cuba, Chile, China, Hong Kong, Islandia, India, Indonesia, Irán, Islas Bermudas, Kenia, México, Myanmar (antes Birmania), Nepal, Noruega, Nueva Zelanda, Perú, Puerto Rico, Rusia, Singapur, Somalia, Suiza, Tailandia, Tanzania, Turquía, Uganda, Uruguay, Unión Serbia-Montenegro, Vietnam⁵⁴. Por su parte, en la Unión Europea se cuentan las naciones: España, Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Eslovenia, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido y Suecia⁵⁵.

Algunas de las diferentes medidas implementadas por varios de estos países son: Limitar la publicidad de la sustancia, limitar su compra a sólo mayores de edad, no fumar en lugares cerrados (trabajo, restaurantes, bares, cafeterías, transporte público, recintos oficiales, clubes nocturnos, peluquerías, centros médicos, polideportivos cerrados, centros comerciales y sanitarios, locales de masajes, etc.) salvo en zonas habilitadas para ello, incluir imágenes de los daños del tabaco en las cajillas, aumento del costo del cigarrillo, multas elevadas a los dueños de locales que no informen a la policía los clientes que infrinjan esta medida, prohibición de venta de tabaco a través de máquinas expendedoras, entre otras. De esto se puede entrever, que la lucha anti-tabaco no es la prioridad de uno o dos países, sino que es una necesidad global y son múltiples batallas las que luchar para lograr controlar el hábito tabáquico^{54,55}.

Sin duda alguna el hábito tabáquico es un guía fiel de cualquier fumador hacia los eventos isquémicos cardiacos, cáncer de pulmón, enfermedad aterosclerótica, hipertensión arterial, entre otros, haciendo especial referencia en el aumento de manera significativa del riesgo de sufrir infarto de miocardio. Razón ésta por la cual la principal medida de prevención de este evento es la eliminación del consumo tabáquico, tarea nada fácil ya que el mismo crea dependencia biofísica en quienes lo consumen complicando aún más el bien buscado, es por ello que la terapia para tratar dicha adicción es basado en cambios en el estilo de vida, terapia farmacológica en segunda instancia, y suplementos dietéticos, todo esto en conjunto ha demostrado mejorar la condición de pacientes fumadores y lo más importante, es que disminuye considerablemente el riesgo de padecer enfermedad cardiaca y pulmonar, aumenta la sobrevida, y por tanto están en pro de la calidad del vida que merece cada ser humano, ya sea éste fumador activo o pasivo. Existen medidas implementadas anti-consumo de tabaco y cigarrillos alrededor de todo el mundo, pero, ¿qué hay de la República Bolivariana de Venezuela? ¿qué hay del resto de los países que conforman Latinoamérica? Se están quedando muy atrás en el control de este perjudicial hábito.

Referencias

1. The World Bank Group. Curbing the epidemic: Governments and economics of tobacco control. World Bank. Washington DC 1999: 32–33.
2. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504.
3. Fielding JE. Smoking health effects and control. *N Engl J Med* 1985;313: 491–498.
4. Leone A. Relationship between Cigarette Smoking and Other Coronary Risk Factors in Atherosclerosis: Risk of Cardiovascular Disease and Preventive Measures. *Current Pharmaceutical Design* 2003;9:2417–2423.
5. Pohjola S, Siltanen P, Romo M. Five year Survival of 728 patients after myocardial infarction. *Br Heart Journal* 1980;43:176–183.
6. Sparrow D, Dauber TR, Colton T. The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. *J Chronic Dis* 1978;31:425–432.
7. Leone A. Cigarette smoking and health of the heart. *J Roy Soc Health* 1995;115: 354–355.
8. Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary event: Final Report of the Pooling Project. *J Chronic Dis*. 1978;31: 201–306.
9. Robertson TL, Kato H, Gordon T, Kagan A, Rhoads GG, Land CE, Worth RM, Belsky JL, Dock DS, Miyanishi M, Kawamoto S. Epidemiologic studies of coronary heart disease and Stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Cardiol* 1977;39(2):244–249.
10. Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE. Risk Factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective Study. *Acta Medica Scandinavica* 1979; 206: 351–360.
11. Leone A. Oral Contraception, ovarian disorders and tobacco in myocardial infarction of woman. *Pathologica* 1986;78:237–242.
12. Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoua F, Nakajamat T. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implications in human cancer. *Anticancer Res* 1997;17(1A):433-437.
13. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Cir Res* 2000;87(10):840-844.
14. Mac Nee W. Oxidants/Antioxidants and COPD. *Chest* 2000;117(5 Suppl 1):303S-317S.
15. Morrison D, Rahman I, Lannan S. Epithelial permeability inflammation and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Int Care Med* 1999; 159:473-479.
16. Duthie GG, Arthur JR. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(4):1061S-63S.
17. Morrow JD, Frei B. Increase in circulating products of lipid peroxidation in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 1995; 332:1198-1203.
18. Gutiérrez A. Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. *Revista Cubana de Medicina* 2003; 42(5).
19. Church DF, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Persp* 1985; 64:111–126.
20. Zang LY, Stone K, Pryor WA. Detection of free radicals in aqueous extracts of cigarette tar by electron-spin resonance. *Free Radic Biol Med* 1995; 19:161–167.
21. Sobczak A. The effects of tobacco smoke on the homocysteine level—a risk factor of atherosclerosis. *Addiction Biology* 2003;8: 147 – 158.
22. Voutilainen S, Morrow JD, Roberts LJ, Alftan G, Alho J, Nyssönen K, Salonen JT. Enhanced in vivo lipid peroxidation at elevated plasma total homocysteine levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1263–1266.

23. Matturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1(10): 2234–2238.
24. Giordano A, Masini T, Matturri L. Istochimica dei primi stadi Della coronarosclosi umana. *Cardiol Prat.* 1996; 8:237–272.
25. Ambrose A, Barua R. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
26. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149–2155.
27. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104:1905–1910.
28. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield J. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150–154.
29. Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, Motoyama T, Kawano H, Inobe Y, Hirashima O, Sugiyama S. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1161–1167.
30. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998;31:811–815.
31. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: An analysis of published data. *BMJ* 1989; 298:784–788.
32. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, Olschewski M, Drexler M. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 9:1346–1353.
33. Yokode M, Kita T, Arai H, Kawai C, Narumiya S, Fujiwara M. Cholesteryl ester accumulation in macrophage incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette extract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2344–2348.
34. Craig W, Palomaki G, et al. Cigarette Smoking-Associated Changes in Blood Lipid and Lipoprotein Levels in the 8 to 19 Year old Age Group; A Meta Analysis. *Pediatrics* 1990; 85(2): 155158.
35. Godsland, Leyva, Walton, Worthington, Stevenson. Associations of smoking, alcohol and physical activity with risk factors for coronary heart disease and diabetes in the first follow-up cohort of the Heart Disease and Diabetes Risk Indicators in a Screened Cohort Study (HDDRISC-1). *Journal of Internal Medicine* 1998; 244(1): 33–41.
36. Butler R, Morris AD, Struthers AD. Cigarette smoking in men and vascular responsiveness. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(2):145-149.
37. Howard G, Thun M. Why is Environmental tobacco Smoke More Strongly Associated with Coronary Artery Disease Than Expected? *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(Suppl 6): 853–858.
38. McElduff P, Dobson AJ, Jackson R, Beaglehole R, Heller R F, Lay-Yee R. Coronary events and exposure to environmental tobacco smoke: a case-control study from Australia and New Zealand. *Tob Control* 1998;7:41-46.
39. Giannini D, Leone A, Nuti M, Strata G, Balbarini A, Mariani M. Indoor passive smoking impairs endothelial function. *European Heart Journal* 2001; 22:128A.
40. Leone A, Mori L, Bertanelli F, Fabiano P, Filipelli M. Indoor Passive Smoking: Its effects on Cardiac Performance. *Int J Cardiol* 1991;33(2): 247–251.
41. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ* 2004; 329:200-205.
42. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Tzioumis K, Stefanadis C, Toutouzas P. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control. *Tob. Control* 2002;11:220-225.
43. Pryor WA. *Free radicals in biology*. Vol. 1, 3. Academic press, New York, 1976.
44. Church DF, Pryor WA. Free radicals chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64:111-126.
45. Pryor WA., Hales BJ, Pnemovic PI, Church DF. The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science* 1983; 220:425-427.
46. Feldman J, Shenker IR, Nussbaum M, Jacobson M, Etzel R, Spierto F, Lilienfeld D. Passive Smoking Alters Lipid Profiles in Adolescents. *Pediatrics* 1991; 88(2):259–264.
47. Sargent RP, Shepard RM, Glantz SA. Reduced incidence of admissions for myocardial infarction associated with public smoking ban: before and after study. *BMJ* 2004;328;977-980.
48. Woodward A, Laugesen M. How many deaths are caused by second hand cigarette smoke? *Tob. Control* 2001; 10:383-388.
49. Howard G, Wagenknecht LE. Environmental tobacco smoke and measures of Subclinical Vascular Disease. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107(Suppl. 6):837–840.
50. Yuan-Kun T, Wen-Neng U. The Effects of Cigarette Smoking on Rabbit Tibial Vascular Endothelium. *Journal of Musculoskeletal Research* 2001;5(4): 235–242.
51. Gökkusu C, Ademoglu E, Tame S, Alkan G. Oxidant – Antioxidant profiles of platelet rich plasma in smokers. *Addiction biology* 2001; 6:325–330.
52. Bakhru A, Thomas E. Smoking Cessation and Cardiovascular Disease Risk Factors: Results from the Tird National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS Medicine* 2005; 2(6): 528–536.
53. Winkelmann BR, Boehm BO, Nauck M, Kleist P, März W, Verho NK, Ranjith N, Kneissl G. Cigarette Smoking is Independently Associated with Markers of Endothelial Dysfunction and Hyperinsulinemia in Non-diabetic Individuals with Coronary artery Disease. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(2):132–141.
54. Sainz M. Iniciativas Antitabaco en todo el mundo. Publicado en la Sección Salud, Tabaquismo, Especiales de “elmundo.es”. Fecha de Última Actualización: 29/02/2008. Fecha de Consulta: 25/02/2008. Disponible en la página web: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/07/21/tabacodossiers/1121955664.html>
55. Sainz M. La UE mueve ficha para vencer el tabaco. Publicado en la Sección Salud, Tabaquismo, Especiales de “elmundo.es”. Fecha de Última Actualización: 29/02/2008. Fecha de Consulta: 25/02/2008. Disponible en la página web: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/02/02/tabacodossiers/1107370162.html>