

## Relación del humo del cigarrillo en el medio ambiente con enfermedad coronaria

Carlos B Alvarez \*, Bruno M Burger \*\*

\* Director del Instituto de Clínicas Cardiovasculares, Buenos Aires, Argentina.

\*\*Jefe del Servicio de Cardiología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Los principales factores que aumentan el riesgo (factores primarios o mayores) de padecer de enfermedad coronaria aterosclerótica son la hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica y el hábito de fumar. Existen muchos otros factores que también en menor grado (factores secundarios o menores) favorecen el desarrollo o aceleran esta enfermedad —que es la causa más frecuente de mortalidad en muchos países de América— como son la diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, estrés, hiperuricemia, sexo masculino, etc.

Recientemente se está tratando de implicar al humo del cigarrillo ambiental como factor de riesgo de enfermedad coronaria en el llamado “fumador pasivo”. Sin embargo, los estudios científicos no son concluyentes y la mayoría de ellos no pasan de obtener una relación estadística débil y de tener lógicamente una fuerte predisposición o prejuicio hacia lo que la mayoría desea como resultado.

El humo del cigarrillo ambiental es una mezcla compleja y altamente diluída de compuestos químicos y gaseosos muy diferentes en cantidad y calidad a los que inhala el fumador. La mayoría de estos compuestos se encuentran así mismo en el aire ambiental generados por múltiples fuentes de contaminación.

Así mismo, la concentración de algunos de los compuestos específicos (nicotina) dependerá del tipo y número de cigarrillos fumados, el área afectada, el grado de ventilación y la proximidad del cigarrillo quemado. Estudios que han medido niveles de estos compuestos específicos y de otras sustancias y partículas han encontrado, por ejemplo, que en oficinas, restaurantes y lugares públicos, donde se permite fumar, los niveles de nicotina en el aire ambiental están entre 2 y 20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (microgramos por metro cúbico) y en aviones comerciales se han reportado niveles con rangos entre 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en el área de no fumadores y 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en el área de fumadores. Un buen número de científicos han declarado que, a los niveles descritos, un no fumador tiene que estar entre 50 y 500 horas en una oficina, restaurante o lugar público para estar expuesto a una

cantidad de nicotina equivalente a lo que se fuma en un cigarrillo; que un pasajero tendría que hacer 11 vuelos ida y vuelta entre Nueva York y Tokio en Boeing 747 antes de estar expuesto a la cantidad de nicotina que se produce al fumar un cigarrillo.

Por lo tanto es muy difícil hablar de exposición específica a los componentes del tabaco, lo cual es una condición indispensable en todo trabajo científico que tenga por objeto establecer una relación etiológica entre el humo del cigarrillo ambiental y la enfermedad coronaria aterosclerótica; teniendo que conformarse la mayoría de los trabajos con estudios epidemiológicos, que por supuesto presentan grandes fallas en su metodología, cuando tienen que sustentarse en cuestionarios, relaciones personales con una continuidad equívoca, en vez de basarse en mediciones de marcadores biológicos específicos para establecer una relación dosis/respuesta y, lo que es más importante, determinar experimental o clínicamente la acción específica del marcador como productor de enfermedad coronaria aterosclerótica. No basta especular, que como fumar cigarrillos es dañino para la salud, también tiene que serlo el humo del cigarrillo en el medio ambiente.

La relación entre humo del cigarrillo en el medio ambiente y enfermedad coronaria ha sido descrita en una serie de trabajos aparecidos en la literatura médica desde hace varios años. El Cuadro I resume estos trabajos y su significación estadística. En 1986, de acuerdo a los resultados de los cuatro de estos estudios que se publicaron anteriormente, la jefatura médica de los EEUU y el Consejo Nacional de Investigación (11,12) reportaron que la relación del humo del cigarrillo en el medio ambiente y la enfermedad coronaria no estaba probada, sobre todo por estar basados en estudios que generan datos epidemiológicos de matrimonios, con todas las posibles debilidades metodológicas de los estudios individuales basados en los hábitos particulares de las parejas. Así mismo por no poder eliminar varias fuentes potenciales de prejuicio y no considerar los otros conocidos factores de riesgo coronario. Sin embargo, en los últimos tres años, se ha tratado de generar una idea contraria, sobre todo en base a un

Cuadro 1

Riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en fumadores pasivos, de cónyuges fumadores

| Estudio            | Sexo | Riesgo relativo | Intervalos de confianza de 95% |
|--------------------|------|-----------------|--------------------------------|
| Dobson y col. (1)  | F    | 2,46            | 1,47 y 4,13                    |
|                    | M    | 0,97            | 0,50 y 1,86                    |
| Garland y col. (2) | F    | 2,70            | 0,90 y 13,60                   |
| Helsing y col. (3) | F    | 1,19            | 1,04 y 1,36                    |
|                    | M    | 1,31            | 1,05 y 1,64                    |
| Hirayama (4)       | F    | 1,15            | 0,94 y 1,42                    |
| Hole y col. (5)    | F-M  | 2,01            | 1,21 y 3,35                    |
| Humble y col. (6)  | F    | 1,59            | 0,99 y 2,57                    |
| Lee y col. (7)     | F    | 0,97            | 0,56 y 1,69                    |
|                    | M    | 1,34            | 0,64 y 2,80                    |
| Martin y col. (8)  | F    | 2,60            | 1,20 y 5,70                    |
| Svensen y col.(9)  | M    | 2,33            | 0,72 y 6,92                    |
| He y col. (10)     | F    | 3,00-3,52       | no significativo               |

artículo de revisión de Glantz y Parmley (13) aparecido en enero de 1991 en la revista *Circulation*, órgano de la Asociación Americana del Corazón. Haciendo un meta-análisis de conjunto, llegan a la conclusión que el riesgo relativo de un no fumador expuesto al humo del cigarrillo del medio ambiente, es de 1,3. Esta conclusión se basa prácticamente en los mismos datos estadísticos que llevaron a la conclusión contraria por parte de la jefatura médica y del Consejo Nacional de Investigación de los EEUU.

En general, los mejores estudios epidemiológicos cardiovasculares son muy grandes, con seguimiento de sujetos por períodos de tiempo muy prolongados, midiendo repetidamente todos los factores de riesgo conocidos y empleando procedimientos clínicos diagnósticos para verificar la presencia de enfermedad cardíaca (por ejemplo los estudios de Framingham). Este tipo de estudio es necesario, debido a que la enfermedad coronaria es altamente compleja, con múltiples factores interrelacionados y es frecuentemente difícil de detectar. El desarrollo de la enfermedad coronaria reúne una mezcla de factores genéticos, exposición a factores ambientales y hábitos personales, que varían en el tiempo. Aún más, las exposiciones generalmente preceden a la detección de la enfermedad por décadas. En la clínica cardiológica habitual, la enfermedad coronaria es frecuentemente no detectada, simplemente sospechada, y pocas veces positivamente diagnosticada. La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre la relación del humo del cigarrillo del medio ambiente y enfermedad coronaria se apoyan en el probable mayor riesgo de las mujeres,

las cuales tiene una menor prevalencia a la enfermedad, por razones aún no bien estudiadas, pero que muy probablemente no sean por factores ambientales. Existen severas limitaciones en la metodología empleada en los estudios epidemiológicos sobre humo del cigarrillo en el medio ambiente y enfermedad coronaria, incluyendo:

### 1. Control inadecuado de otros factores de riesgo.

Los estudios epidemiológicos se basan en cuestionarios retrospectivos sobre los hábitos de fumar de la pareja, como medida de los niveles de exposición. Aunque a veces pueda existir una buena correlación entre el fumar y la exposición al humo del cigarrillo en el medio ambiente, existen tantos otros factores de riesgo comunes para las parejas que habitan juntas, que es muy difícil incriminar una sola variable como causa de incremento en la enfermedad. Por ejemplo, ninguno de los estudios en mujeres obtuvo información sobre menopausia. Sólo uno de ellos buscó información sobre historia familiar de diabetes mellitus, hipertensión arterial o incluso cardiopatía isquémica. Un estudio colectivo de los dos últimos factores, pero no del primero. Sólo cuatro obtuvieron información sobre la tensión arterial o registraron peso y sólo la mitad tenía cifras de lipoproteínas. Otros factores de riesgos comunes como dieta alta en grasas, excesivo consumo de alcohol, diabetes y sedentarismo fueron, en general, ignorados.

**2. Diagnóstico de la enfermedad cardíaca.** Varios estudios utilizaron para determinar el diagnóstico sólo la información de certificados de defunción. Como la enfermedad cardíaca es la causa más frecuente de muerte en muchos países donde se generaron los estudios, es de vital importancia distinguir entre eventos agudos coronarios y causas naturales de muerte en ciertas edades donde la mayoría de las defunciones son por causa cardíaca.

**3. Clasificación incorrecta.** Los datos de los estudios epidemiológicos en fumadores activos indican que existe un error sistemático de clasificación. Las personas están mucho más propensas a negar el hábito del cigarrillo o la historia de su pasado fumador, que la de exagerar su hábito activo. Como marido y mujer tienden a tener igual historia sobre el hábito del cigarrillo, más esposas de fumadores estarán clasificadas erróneamente. Además, cualquier otro factor adicional del estilo de vida, como dietas, consumo de alcohol, sedentarismo y peso corporal que están asociados con el hábito del cigarrillo, estarán sobre-representados en el grupo

equivocadamente colocado como no fumadores. Debido a la mayor incidencia de matrimonios entre fumadores (2 a 4 veces más frecuente que la pareja fume), esta clasificación errónea sistemáticamente exagerará la asociación entre esposos de fumadores y enfermedad coronaria.

4. Relación dosis/respuesta inconsistente. Los datos de dosis expuesta y enfermedad coronaria son totalmente inconsistentes. Es un estudio Garland y col. (2) reportan la asociación de 9 muertes en esposas de hombres que fumaron 1-20 cigarrillos por día, pero solamente 2 en esposas de hombres que consumieron más de 20 cigarrillos por día.
5. Críticas a las estadísticas presentadas. Los métodos estadísticos a veces son incongruentes, como en el estudio de He y col (10), quienes encuentran que el incremento relativo en no fumadores expuestos es mayor de 3,0 o sea más alto que en los fumadores activos.
6. Asociación débil. El conjunto de relación de riesgos citado por Glantz y Parmley (13) para hombres y mujeres no fumadores expuestos (1,3 y 1,2 respectivamente), a pesar de estar muy por encima de lo esperado por extrapolación de datos con fumadores, expresan una relación muy baja de acuerdo a los estándar epidemiológicos (menores de 2,0).
7. Meta-análisis. Si bien el meta-análisis puede incrementar el poder de detectar una asociación débil, la presencia de artefactos y la susceptibilidad a resultados prejuiciados, lo que hace es exagerar la significación de estos problemas. Desafortunadamente, la presentación por meta-análisis impide el análisis cuidadoso en cuanto al diseño de cada trabajo. Un problema adicional en la interpretación de meta análisis es la probabilidad de prejuicio en las publicaciones sobre el tema de humo del cigarrillo en el medio ambiente y enfermedad coronaria en particular. Existen numerosos estudios epidemiológicos muy grandes, como el de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) y el de Framingham, que contienen información de exposición al humo de cigarrillo en el medio ambiente y enfermedad coronaria pero que nunca han sido publicados y entonces no se incluyen en un meta-análisis. Lee (14) ha surgerido que es muy probable que los resultados del estudio de la ACS, por lo menos, no fueran positivos.

Las debilidades mayores se discuten individualmente para algunos de los estudios: uno de los trabajos más citados en cuanto a la relación entre el humo del cigarrillo en el medio ambiente es el de

Hirayama (14). Este estudio no fue inicialmente proyectado para determinar enfermedad coronaria, pero posteriormente se extrajeron conclusiones respecto a ella debido a encontrar ciertas relaciones estadísticas. Sin embargo, esta relación fue de un incremento del riesgo a desarrollar enfermedad coronaria en sólo 1,31 veces, en 91 540 esposas de fumadores de más de 19 cigarrillos por día, de más de 40 años de edad, seguidas por un tiempo de 16 años, en Japón. En este estudio, los errores metodológicos incluyen la clasificación inicial equivocada (esposas realmente fumadoras), falta de control con el pasar del tiempo, nivel de exposición (gran número de los cigarrillos fumados por los hombres no eran en la casa sino en el trabajo), falta de aleatoriedad, falta de control de otros factores de riesgo coronario y finalmente muestra no representativa ya que era una población de agricultores, con casas que utilizaban cocinas y estufas con diferentes combustibles especialmente carbón sin ningún tipo de control en el interior. En general este estudio no permite sacar ningún tipo de conclusión.

En una población de 695 matrimonios en San Diego (EEUU) Garland y col. (2) realizaron un estudio prospectivo de mujeres no fumadoras, las cuales tenían entre 50 y 79 años de edad, controlando tensión arterial, colesterol sérico y ausencia de enfermedad coronaria al inicio. Luego de 10 años de seguimiento se observaron en el grupo 19 muertes atribuibles a eventos coronarios. Sin embargo, la muestra fue pequeña y se logró establecer que muchos de los maridos habían dejado de fumar en algún momento de comenzado el estudio, estando cuestionados 15 de las 19 causas finales de muerte. El valor estadístico de este estudio reveló una  $p$  de 0,10.

Lee y col. (7) en 1986, en 10 hospitales de Inglaterra, estudiaron 200 casos de enfermedad isquémica coronaria vs. controles, en relación con la exposición al humo de cigarrillo del medio ambiente, no observándose diferencias estadísticamente significativas, basados en los hábitos de fumar de los cónyuges.

El estudio sobre Múltiples Factores de Riesgo y Enfermedad Coronaria (MRFIT) que dirigió Svendsen (9) fue un programa de intervención sobre 1, 2 ó 3 factores de riesgo (hipercolesterolemia, hipertensión arterial y hábito de fumar) con el objetivo final de determinar la mortalidad por enfermedad isquémica coronaria. De los tres factores analizados, el único que tuvo una relación lineal con su concentración fue el nivel de colesterol plasmático. La intervención se basó en la reducción en la ingesta

de grasas saturadas, de sal y del consumo de cigarrillos sobre 356 222 personas. La reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria fue de un 7,5%. Interesantemente, la mortalidad por enfermedades no cardiovasculares se incrementó en el grupo tratado en un 6,4%. Se analizó una pequeña muestra con resultados no significativos de fumadores casados con esposas fumadoras y no fumadoras.

Helsing y col. (3), en el Estado de Maryland (EEUU) realizaron un estudio de seguimiento durante 12 años, sobre 91 909 personas de raza blanca, no fumadores, expuestos por 25 o más años a fumadores, logrando hacer seguimiento de 4 162 hombres y 14 873 mujeres, analizando los certificados de defunción desde 1963 a 1975. La tasa de mortalidad por enfermedad coronaria fue de 1,31 para los hombres y de 1,24 para las mujeres que vivieron con fumadores. Para las mujeres el riesgo relativo aumentó significativamente ( $p < 0,005$ ) por dosis/respuesta. En cambio, para los hombres no se logró establecer una interrelación. Lo criticable de este estudio es que los datos fueron obtenidos en 1963 y posteriormente no se consideraron cambios en el hábito de fumar. No se obtuvieron datos en cuanto a cambios en las familias, como divorcios. No se analizaron otras variables con influencia sobre enfermedad coronaria, como los factores de riesgo, ni la exposición al humo del cigarrillo en el medio ambiente fuera del hogar.

Hole y col. (5) hicieron un seguimiento a dos comunidades en Escocia, integradas por 3 960 hombres y 4 037 mujeres durante 11,5 años a partir de 1972-1976, ajustado por edad, sexo, tensión arterial y niveles de colesterol. Se comparó la mortalidad de controles no fumadores que nunca vivieron con fumadores, y no fumadores que vivieron con fumadores y con ex-fumadores. Las mujeres no fumadoras expuestas al humo del cigarrillo en el aire ambiental en su hogar mostraron un incremento en la tasa de mortalidad por infarto agudo al miocardio a 2,01. Pero llama la atención que el grupo de fumadoras tuvo un riesgo aumentado de 2,27, demasiado cercano al de fumadores "pasivos", lo cual de acuerdo a los resultados del estudio de Framingham parece poco probable, porque las mujeres que fumaron activamente hasta la menopausia no mostraron un incremento en el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria. En forma similar, en un estudio por Dobson y col. (1) en Australia, se encontró que el riesgo de enfermedad coronaria era prácticamente igual en fumadoras pasivas que en activas y mayor en las primeras que

en ex-fumadoras.

En resumen, hasta el momento por lo menos 10 estudios epidemiológicos han examinado la posible asociación entre humo del cigarrillo en el medio ambiente y enfermedad cardiovascular. De los 4 estudios efectuados en hombres casados con mujeres que fuman, 3 (1,7,9) tienen intervalos de confianza de 95% por debajo de 1,0 y en el cuarto (3) es de 1,05. De los 7 estudios conducidos en mujeres casadas con hombres fumadores, 4 (2,4,6,7) tienen intervalos de confianza de 95% que incluyen o están por debajo de 1,0. El intervalo de confianza de 95% en los otros 2 estudios se acerca a 1,0 con valores bajos de 1,04 en el de Helsing y col. en 1988 (3) y de 1,2 en el estudio de Martin y col. en 1986 (8). Los intervalos de confianza de 95% en el séptimo estudio (10) no fueron calculados después de ser ajustados, pero Lee (14) ha notado que los resultados probablemente no serían significativos debido al tamaño pequeño del estudio y a otros factores.

Entonces, con la excepción del estudio de He y col. (10) sobre el que no hay información suficiente, todos los estudios no eran estadísticamente significativos a nivel 95% de intervalo de confianza o su valor se acercaba a 1,0. Los tres estudios que reportan una asociación positiva significativamente mayor para enfermedad coronaria en fumadores pasivos que en los activos (Dobson y col. y Martin y col. para las mujeres (2,8) y Hole y col. (5) para hombres y mujeres combinados) reflejan un problema metodológico por este resultado anómalo.

La revisión crítica de los estudios epidemiológicos en matrimonios sobre el humo del cigarrillo en el medio ambiente y la enfermedad coronaria ha indicado que la mayoría de estos estudios son pequeños, mal diseñados y con resultados no concluyentes. La observación que estudios publicados recientemente aumentan el peso de la evidencia sobre la relación de no fumadores expuestos con enfermedad coronaria no son soportados por el análisis individual de ellos. Por ejemplo, el estudio chino de He y col. (10) y el escocés de Hole y col. (5) parecen ser peores en este sentido. Parece ser biológicamente poco probable que el riesgo de enfermedad coronaria de no fumadores expuestos sea mayor que el de los fumadores activos con exposición a otros fumadores.

Hay en el presente escasas evidencias experimentales en animales de que algún componente del humo del cigarrillo en el aire ambiental produzca aterosclerosis coronaria. En relación con los trabajos clínicos, hasta el momento la relación pareciera



débil y en la gran mayoría de los casos los trabajos adolecen de gruesos errores metodológicos como muestreo insuficiente, falta de aleatoriedad, falta de seguimiento y falta de determinación de biomarcadores específicos. Por ejemplo, en 1987 Aronow y col. (15) publicaron un diseño experimental en pacientes con enfermedad coronaria, a los cuales se les sometió a una prueba ergométrica graduada, en un ambiente ventilado y no ventilado con individuos fumando, con el objeto de inducir angina de pecho en los primeros. Midiéron la concentración de monóxido en este cuarto mal ventilado, llegando a niveles de 50 ppm, concentración extremadamente alta si tenemos en cuenta que en un ambiente bien ventilado es de apenas 0,25 ppm y en uno mal ventilado 10 a 25 ppm. El resultado del estudio fue que el humo del cigarrillo del aire ambiental disminuyó el umbral para el dolor en la angina de pecho. Indudablemente factible cuando alcanza niveles tan altos que aumentan la carboxihemoglobina en los pacientes estudiados y aumenta la resistencia al flujo coronario por los niveles alcanzados de nicotina. Metodológicamente, el estudio presentaba problemas por el pequeño tamaño de la muestra (10 pacientes), la imposibilidad de ser doble ciego, por ser altamente subjetivo y por no demostrar relación casual entre humo del cigarrillo ambiental y desarrollo de la enfermedad coronaria, sino la posibilidad de que podría eventualmente empeorar sus síntomas.

Sobre estas evidencias la asociación entre el humo del cigarrillo en el medio ambiente y el desarrollo de enfermedad coronaria no ha sido probada. La inapropiada medida del grado de exposición al humo del cigarrillo en el medio ambiente y la falta de información sobre otros factores de riesgo coronario, unidas a la ausencia de un diagnóstico de enfermedad coronaria previa, pareciera repetirse en la mayoría de los trabajos elaborados hasta la actualidad.

En el futuro, los estudios epidemiológicos sobre exposición al humo del cigarrillo en el medio ambiente deberían incluir biomarcadores o alteraciones sobre efectores en la parte trombogénica de la enfermedad coronaria, ya que la aterosclerosis es un común denominador o resultado final de variados factores poco mensurables, para definir una relación dosis/respuesta, excepto por los niveles séricos de colesterol, que es sólo uno de los factores de riesgo coronario. De estos podrían ser utilizados los niveles de fibrinógeno y/o glóbulos blancos, indicadores de agregación plaquetaria, citotoxicidad específica,

entre otros.

#### REFERENCIAS

1. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. Passive smoking and the risk of heart attack or coronary death. *Med J Aust* 1991;154:793-797.
2. Garland C, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui M, Wingard D. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1985;121:645-650.
3. Helsing K, Sandler D, Comstock G, Chee E. Heart disease mortality in nonsmokers living with smokers. *Am J Epidemiol* 1988;127:915-922.
4. Hirayama T. Lung cancer in Japan: effects of nutrition and passive smoking. En: Mizell M, Correa P (eds), *Lung cancer: causes and prevention*. Nueva York, Verlag-Chemie International 1984.
5. Hole D, Gillis C, Chopra C, Hawthorne V. Passive smoking and cardiorespiratory health in a general population in the west of Scotland. *Br Med J* 1989;299:423-427.
6. Humble C, Croft J, Berger A, Casper M, Hames C, Tyroler H. Passive smoking and twenty year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives in Evans County, Georgia. *Am J Public Health* 1990;80:599-601.
7. Lee PN, Chamberlain J, Alderson MR. Relationship of passive smoking to risk of lung cancer and other smoking associated diseases. *Br J Cancer* 1986;54:97-105.
8. Martin M, Croft J, Berger A, Casper M, Hames C, Tyroler H. Passive smoking and twenty year cardiovascular disease mortality among nonsmoking wives in Evans County Georgia. *Am J Public Health* 1990;80:559-601.
9. Svendsen KH, Kuller LH, Martin M, Ockene JK. Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-795.
10. He Y et al. Women's passive smoking and coronary heart disease. (Resumen solamente en inglés). *Chuang Hua-I-Hsueh-Tsa-Chin* 1989;23:915-922.
11. National Research Council. *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects*. Washington. National Academy Press 1986.
12. U.S. Surgeon General: *The health consequences of involuntary smoking; a report of the Surgeon General*. Rockville, U.S Department of Health and Human Services, Public Health Service, (CDC) 1986;87:83-98.
13. Glantz SA, Parmeley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1-12.
14. Lee PN. Environmental tobacco smoke and mortality. Basilea Suiza, Karger Books, 1992, vol. 101, N° 4, diciembre 1993.
15. Aronow WS. The effect of pasive smoking on angina pectoris. *N Z Med J* 1978;299:21-24.