

SERVICIO DE ESTOMATOLOGIA Y CIRUGIA MAXILO-FACIAL DEL
HOSPITAL PROVINCIAL DE VALENCIA

PROF. L. LAFORA GARCÍA

EL TABACO COMO FACTOR CANCERIGENO

por el

DR. MANUEL ROIG TARÍN

Médico-Asistente del Servicio

679.73:616.2-006

El problema del tabaco con relación al cáncer viene determinado por el aumento en los últimos años de la incidencia del cáncer de pulmón, hasta el punto de que ha apasionado a la opinión científica y a la profana por los intereses económicos que arrastra consigo la discusión y porque muchos autores han relacionado el aumento de frecuencia del cáncer de pulmón con el mayor consumo de tabaco (cuando a lo mejor el perfeccionamiento de los medios de diagnóstico hace posible esta mayor incidencia).

El profesor Clemo, en la reunión de la Sección de Liverpool de 1953 presentó las siguientes conclusiones:

1.º El aumento del cáncer en las vías respiratorias es debido indudablemente al aire que respiramos.

2.º Demuestra el aislamiento de hidrocarburos policíclicos recogidos en filtros especiales en el departamento de Newcastle, a partir del aire.

3.º A pesar de la conclusión experimental precedente, la impurificación atmosférica no es el único factor gaseoso, ni tampoco el mayor, pues llega a la conclusión, por estudios seriados y estadísticos, de que el humo de tabaco, especialmente el de cigarrillos, es un factor importante.

Hasta tal punto afirma Clemo la importancia del fumar cigarrillos, que llega a afirmar que si el ser fumador fuese una ocupación pagada, todos los empleados en dicha «industria» cobrarían compensaciones o

sobresueldos, pues la frecuencia cancerosa es tan apreciable, que entonces se le podría considerar enfermedad profesional.

Mas, aparte de lo expuesto, hay que considerar, como decíamos al principio, que hay una serie de intereses económicos ajenos que enmascaran completamente la cuestión en su aspecto verdadero: por un lado, los investigadores que, no teniendo evidencias completas, no se atreven a definirse en un sentido o en otro, y, por otro, las poderosas industrias del tabaco, que con enormes cantidades de dinero hacen propaganda para borrar toda psicosis cancerosa de sus clientes los fumadores. A este respecto es interesante citar el individuo de ciento siete años cumplidos, de los cuales manifiesta estar fumando cien, y no ha contraído ningún cáncer. Por esta causa, los fumadores se sienten escépticos, y el hecho de que ocurran casos como los citados los inclinan a probar fortuna, siguiendo fumando. Pues si las consecuencias del cáncer del humo del tabaco fueran inmediatas, podría producir sobre el fumador empedernido mayor impresión; pero la naturaleza de la enfermedad no lo permite, ya que el cáncer se desarrolla siempre en estado avanzado de edad, como resultado de influencias que operan constantemente durante determinados períodos de años, y no existe una conexión muy clara entre estas influencias y sus últimos efectos, es decir, el cáncer. Si a esto añadimos de que existen no-fumadores que padecen cáncer de pulmón y fumadores empedernidos de muchísimos años que viven tranquilamente sin mostrar signos de dicha enfermedad, junto con los intereses de la industria del tabaco, del fisco, con sus grandes impuestos, y del público que siente el placer de fumar y que, por no privarse de un placer, se resiste a creer que pueda perjudicar, tendremos el porqué de la serie de dificultades que existen para que no prospere la creencia evidente de que el humo del tabaco es un agente cancerígeno, como ya lo demostró Roffo, en 1931, con el desarrollo de un carcinoma en un conejo fumador.

Como es natural, existen trabajos experimentales que comprueban la aseveración de que el humo de los cigarrillos es un agente cancerígeno.

Bradford, Hill y Doll han llevado a cabo la investigación en Inglaterra, y Wincler, Hammond y Horn, en los Estados Unidos, y todos estos autores llegan a la misma conclusión, afirmando que el fumar es la principal causa del cáncer de pulmón.

Ahora bien: esta conclusión no ha sido aceptada universalmente, y así tenemos a Kotin, de California, que dice que la relación cáncer-tabaco es en menor cuantía que la de cáncer-gasoil, o sea, que para este autor es conclusión general las impurezas de la atmósfera más que la del

humo del tabaco en el fumador. De igual opinión es Hueper, de Estados Unidos.

Justifican la teoría de la relación cáncer pulmón-tabaco el que existan más muertes por cáncer pulmonar en Inglaterra que en cualquier otro país, y así vemos que Eascott encuentra que los inmigrantes ingleses en Nueva Zelanda padecen más este tipo de cáncer que los nativos, atribuyéndose al ambiente anterior de los inmigrantes, ya que el consumo de ambos grupos raciales en Nueva Zelanda es el mismo, no existiendo diferencias apreciables. No obstante, los defensores de la teoría del tabaco atribuyen a que el consumo de cigarrillos en Inglaterra es mayor que en Nueva Zelanda.

Esta diferencia racial se hace ver también en el Boletín estadístico de 1954 de Estados Unidos, en el que se observa mayor incidencia de cáncer en determinada Compañía de Seguros entre los asegurados europeos que no entre los nativos americanos. Asimismo, en este Boletín se observa una menor incidencia entre los asegurados que pertenecen a las clases medias y acomodadas, lo cual establece una asociación entre el cáncer de pulmón, el ambiente, las ocupaciones y la clase social.

Interesantísimos son también los trabajos comparativos entre diversas ciudades inglesas de aproximadamente el mismo número de habitantes y que vamos a reproducir aquí para demostrar de lo que un espíritu observador es capaz de deducir de unas estadísticas frías que a simple vista parece que no dicen nada. En efecto, la mortalidad en Dublin desde 1950 a 1953 en hombres de cuarenta y cinco a sesenta y cuatro años es la misma que en Bristol, Leicester, Nottingham y Sheffield. Pero el consumo de carbón en Sheffield en 1954 fué diez veces mayor que en Dublin y en 1938 la Comisión de Transportes de Sheffield quemó más gas-oil que toda Irlanda. El consumo de cigarrillos en Sheffield y Dublin es el mismo, lo cual parece indicar que es más importante el consumo del tabaco que la impurificación atmosférica. Y como paradoja, existe también el dato como siempre en todo lo que con la etiopatogenia del cáncer se refiere de que el cáncer pulmonar es menos frecuente en las grandes ciudades americanas que en las inglesas, aunque el consumo de tabaco por cabeza sea mayor en estas últimas.

Estudios estadísticos indican, sin tener para nada en cuenta el perfeccionamiento de los medios diagnósticos, que en el último medio siglo ha aumentado considerablemente la incidencia y que en Inglaterra y Gales se ha duplicado en los diez últimos años, y, finalmente, que es mayor en hombres que en mujeres.

	Año	Hombres	Mujeres	Personas
Inglaterra y Gales	51	530	91	303
Escocia	51	470	104	279
Finlandia	50	353	41	201
Holanda	51	271	45	158
Suiza	50	252	38	136
U. S. A.	51	214	45	129
Dinamarca	51-52	173	37	106
Australia	51	154	34	95
Francia	51	141	47	87
Suecia	51	111	—	—
Noruega	51	81	39	—
Islandia	50	—	—	42

Las cifras, como vemos, son muy variables en los hombres y muy uniformes en las mujeres, excepto en los tres primeros países, lo cual sugiere que el ambiente no influencia a las mujeres de la misma forma. En cuanto al aumento, sugerimos que sea debido, como ya hemos indicado desde un principio, a un mejor diagnóstico y a un aumento de población.

También son interesantes las estadísticas elaboradas por Doll, Bradford Hill, los cuales, enviando cuestionarios a 59.600 personas, reciben 40.701 respuestas útiles, sacando la consecuencia de 1.714 muertes, 85 son debidas a cáncer de pulmón en hombre y tres en mujeres. Estos resultados indican un aumento en el número de muertes por cáncer de pulmón, que coincide con el aumento de tabaco fumado.

Y como estadística interesante reseñamos a continuación la de los porcentajes según la cantidad de tabaco fumado:

0,07 por 1.000 muertes entre no fumadores.

0,47 por 1.000 entre los que fuman de 1 a 14 gramos en cigarrillos.

0,87 por 1.000 entre los que fuman de 14 a 24 gramos en cigarrillos.

1,66 por 1.000 entre fumadores de 25 gramos o más.

Como se ve por la precedente estadística, la incidencia entre los muy fumadores es de veinte veces más que entre los no fumadores.

También hay otras estadísticas que demuestran que es mayor la incidencia entre los fumadores de cigarrillos que entre los fumadores de pipa.

Antes de terminar estos estudios estadísticos hay que hacer observar que hay histológicamente dos formas diferentes de cáncer de pulmón. Los que se encuentran en laboratorio, que son producidos por agentes carcinogénicos y son de tipo glandular y conocidos como adeno-

carcinomas. Este tipo, aunque también existe en el hombre, es menos común que el carcinoma bronquial de tipo escamoso y anaplástico.

Poniendo atención al tipo de tumor se observa que las adenocarcinomas se dan indistintamente en hombres y en mujeres y es más común en no fumadores que en fumadores.

Kreyberg, de Noruega, ha sacado la conclusión de que los tumores de tipo escamoso de grandes y pequeñas células, que son los que han aumentado la incidencia, se deben a una nueva sustancia carcinogénica. Es evidente, pues, que ambos tipos de tumor se deben a diferentes causas y que el tipo escamoso es debido a factor humo o del ambiente.

Investigaciones con el humo del tabaco.—Si aceptamos el punto de vista estadístico de que el humo es la principal causa del cáncer del pulmón, hemos de creer que en el humo hay agentes carcinogénicos.

El humo del tabaco es un aerosol, cuya fase particulada consiste en gotas oleosas del tamaño de 0,3 a 1,0 micra en el tiempo de formación, pero que luego aumenta rápidamente, cosa importante, pues de ello depende su entrada y retención en pulmón y bronquios.

Se ha llegado a obtener un alquitrán de humo de cigarrillos con máquinas que reproducen las condiciones del fumar humano. Con este alquitrán se han obtenido tumores de piel en ratones y también en conejos tratados durante cinco años. Este alquitrán es evidentemente un elemento carcinogénico débil, pues si se diluye dos o tres veces el tumor ya no aparece. Se ha intentado aislar el agente activo de este alquitrán y sólo se ha llegado a saber que se encuentra en la fracción neutra, hasta que recientemente Cooper, Sindsey y Waller han demostrado la presencia del conocido carcinógeno: el 3-4 benzopireno. Winder dice que se encuentra en la proporción de dos partes por millón, cantidad a todas luces insuficientes para los tumores conseguidos, y Kosak obtiene también tumores con una fracción del alquitrán, en la cual no se detecta el benzopireno, sacando de ello la consecuencia que no es sólo este hidrocarburo, sino que, además, de él se hallan otros cancerígenos no conocidos aún.

La presencia de un carcinogénico tan potente como es el benzopireno, el cual es un componente del alquitrán del carbón, ha hecho que se especule acerca de su posible influencia en el cáncer pulmonar. Lindrey lo ha calculado por absorción espectroscópica ultravioleta, con lo cual es menos seguro que si se hubiera aislado, y le da la cantidad de un microgramo en 100 cigarrillos, aunque otros autores sacan cantida-

des diez veces mayores. Aunque así y todo, es problemático que el benzopireno a esas concentraciones sea carcinogénico.

Otro detalle curioso es que se ha observado que los fumadores de pipa son menos propensos y que los fumadores de puros están casi inmunes, o tal vez ¿sólo tragan el humo los fumadores de cigarrillos? ¿o es que existen diferentes clases de humo? Por todo ello se tomó en consideración el papel en el cual se envuelve el cigarrillo, y para saber qué influencia pudiera tener se han fabricado cigarrillos exclusivamente de papel y se han puesto en la máquina de fumar, y en el alquitrán que han producido han dado un porcentaje determinado de benzopireno, por lo que algunos han opinado que un tercio del papel se transforma al fumar en ese hidrocarburo.

Otra diferencia sorprendente entre el humo del cigarro puro y el del cigarrillo es el de que el cigarrillo tiene reacción ácida y el del puro alcalina, aunque luego se ha demostrado que estas diferencias se deben a las distintas manipulaciones y tratamiento en las elaboraciones de estos dos tipos tan distintos de tabaco. Por ello si la posible carcinogénesis del cigarrillo es debida a la acidez es problema aun a dilucidar.

Desde luego, diversas sustancias extraídas del tabaco han permitido conseguir la reproducción experimental de algún tipo de cáncer en los animales, como señalan Hoffman, Cooper y Roffo. Algo semejante han señalado Lorenz y Mertens valiéndose de varios productos obtenidos del humo del tabaco.

Los estudios estadísticos realizados por Mann en diferentes razas judías le han demostrado que en ciertas de ellas el cáncer de pulmón es muy raro y que precisamente tales razas tienen el hábito de fumar una forma especial de pipa, en la que el humo pasa a través de un pequeño depósito de agua. El autor sugiere que este verdadero lavado puede privar al humo de la sustancia desconocida y cancerígena.

Pero, desde el punto de vista nuestro, lo que sí que es indudable y tiene importancia es la relación entre cáncer de labio y fumador, tan conocidos en todas nuestras patologías, y aquí sí que entra en juego otro factor importante como cancerígeno: la acción del calor.

Composición del humo del tabaco.—El humo del tabaco contiene gran número de componentes; entre ellos se encuentran hidrocarburos de la serie alifática y aromática, alcoholes, fenoles, aldehidos, cetonas, ácidos, alcaloides y otros compuestos nitrogenados. Asimismo se encuentran un corto número de compuestos inorgánicos. Todos ellos no están todavía identificados y muchos de ellos son variables, de una variedad

a otra del tabaco, según la elaboración especial que se le ha dado al tabaco en el país de origen, y que constituyen una característica particular de cada clase de tabaco. Es interesante el trabajo de Kosak titulado «Efectos biológicos del tabaco», en el que llega a enumerar hasta 100 sustancias diferentes, presentes todas ellas en el humo del tabaco, y es de suponer que esta lista que da Kosak no sea exhaustiva.

Entre las parafinas presentes en el humo se encuentra la N-hentriacontana, la cual se encuentra también en el tabaco, y se supone que la mayoría de los hidrocarburos aromáticos, incluso el 3-4 benzopireno del humo, se derivan de esta parafina. Winder, Wright y Lam han demostrado experimentalmente y en laboratorio que una mezcla de hidrocarburos policíclicos aromáticos similar a los del humo se producen rompiendo el hentriacontano. Esto conduce, según la suposición de Winder, a que extrayendo del tabaco las parafinas de este tipo por medio de lavados con disolventes adecuados se puede llegar a reducir el contenido en hidrocarburos policíclicos aromáticos lo suficiente para disminuir el riesgo del fumar.

De entre los alcoholes, el más importante y de fórmula conocida es el alcohol pentaterpenoide, «solanesol», el cual se halla tanto en el tabaco verde como en el ya elaborado, habiendo descrito su fórmula Rowland, Latimer y Giles. Su característica más notable es que puede sobrevivir como tal en el humo.

Los alcaloides todavía no están investigados todos, se sabe, desde luego, que se forman a partir de una degradación pirolítica los del humo a partir de los del tabaco.

Respecto a los hidrocarburos policíclicos aromáticos, hasta ahora el único con efectos carcinogénicos que se había encontrado en el humo era el citado benzopireno. Recientemente y por técnicas cromatográficas y espectroscópicas se ha hallado el 3-4-9 di-benzopireno, que se ha demostrado por Lacassagne y sus colaboradores que es fuertemente carcinogénico.

Winder encuentra que el alquitrán del tabaco fumado en pipa produce doble número de tumores de piel en el ratón que el de los cigarrillos. Esto puede tener relación con los hechos estudiados por Gilbert y Lindsey de que la temperatura al quemar el tabaco de pipa es de 450° C. a 500° C. y la de los cigarrillos es de 700° C., aunque estos datos son siempre influidos por la humedad y la presión del enrollado. Estos hechos no concuerdan para nada en la observación ya mencionada de que los fumadores de cigarrillos sufren más cáncer que los de pipa;

por lo tanto, nos lleva a la conclusión de que la clave de la carcinogénesis en el fumar no la tienen ni mucho menos la formación de esos hidrocarburos carcinogénicos que acabamos de mencionar, sino que el problema tal vez esté por otros cauces.

Otros compuestos que se han llegado a identificar por cromatografía a partir del humo de los cigarrillos son los siguientes: 2-4-dinitrofenilhidrazonas, del cual por la citada cromatografía se han detectado: formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, butiraldehído, crotonaldehído, benzaldehído, acetona, metil-etil-cetona y dietil cetona.

También por cromatografía Rayburn sobre los derivados azo-compuestos ha identificado: fenol, guayacol y o y m-cresol.

Más recientemente, Commins y Lindsay han identificado por metilación los ésteres metílicos del p-cresol, los 2-naftoles, catechol, resorcinol y quinol.

Hobbs ha detectado los siguientes ácidos: fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, caproico, heptílico, caprílico, nonílico, cáprico, benzoico, glutámico y nicotínico y las amidas de los dos últimos.

Otros autores siguen investigando diversos datos de gran interés, sin haber dado aún los datos de sus investigaciones, y así es halagador anunciar que en la actualidad se está investigando sobre las condiciones del fumar, las temperaturas de combustión, el origen y el tratamiento del tabaco y los posibles cambios secundarios del alquitrán.

El tabaco consta también de componentes inorgánicos, la mayoría de ellos en pequenísimas cantidades, pero no por ello debe despreciarse su contenido. Entre las sustancias radiactivas que se han estudiado con miras a este punto de vista se encuentra en primer lugar el potasio. Este metal se encuentra en cantidades de 25 miligramos de radiactividad de potasio por cigarrillo; sin embargo, la radiactividad del humo de un cigarrillo es de seis microgramos de potasio, quedando seguramente el resto en la ceniza. Se ha comprobado que este nivel tan bajo en el humo del cigarrillo casi con seguridad que no es perjudicial.

Diferencias más apreciables se encuentran en el arsénico, Daff y Kennaway encuentran que existe una mayor variación en el contenido de arsénico de una clase de tabaco a otra, queriendo verse la causa a los insecticidas que se utilizan en las plantaciones de tabaco durante su cultivo. Se conoce y se ha demostrado experimentalmente que el arsénico puede provocar en piel el cáncer; pues bien, el tabaco turco, que es el que menos arsénico contiene de todos los conocidos, es el que se fuma

casi exclusivamente en Estambul, en cuya población la incidencia de cáncer y tabaco es muy alta. Se cita, pues, como evidencia curiosa contra la teoría que sostiene que el arsénico contenido en el tabaco es el causante del cáncer del pulmón.

Composición del aire que se respira.—Hay un acuerdo general entre todos los autores para afirmar que el cáncer de pulmón se padece más en las ciudades que en los distritos rurales.

Y para llegar a esta afirmación se han hecho estudios estadísticos, a los cuales veremos como se le han hecho objeciones. Por un lado, es innegable el hecho de que a mayor industrialización mayor incidencia en el cáncer pulmonar, atribuible, desde luego, a mayores facilidades diagnósticas en las ciudades, y a que la clasificación se hace por ciudades en que muere la gente y no por residencia, y tengamos en cuenta que los grandes hospitales se hallan en las ciudades. Aquí cabe recordar de que desde la primera exposición al ambiente carcinogénico hasta la aparición del tumor hay un período de latencia de veinte a treinta años, y es desde entonces cuando las influencias deben anotarse para hacer un estudio estadístico serio y de garantía.

Stocks y Campbell, en un estudio de diferentes clases de fumadores en ambientes rurales, urbanos y semi-urbanos en Cheshire, Liverpool y Gales llegan a la conclusión de que el aire atmosférico contaminado y el humo del tabaco juegan un papel conjunto en el desarrollo del cáncer de pulmón. También denuncian la estrecha correlación entre las muertes por cáncer de pulmón y la cantidad de benzopireno inspirado procedente del aire y del tabaco, y deciden que el benzopireno es el responsable, afirmación que, por otra parte, a algunos autores les parece excesivamente categórica, ya que siendo el benzopireno un componente del alquitrán del carbón y estimándose por Goulden y Tipla que se encuentran por kilo de hollín unos 300 miligramos de benzopireno, es evidente que se deberá a otros carcinogénicos o a la acción conjunta de varios, ya que se han obtenido fracciones del alquitrán con alto poder carcinogénico, aunque aun no se hayan identificado a qué sustancias son debidas estas acciones.

Cooper emitió la hipótesis de que el hollín se deposita en los pulmones y allí queda en estado inocuo, hasta que el humo del tabaco, que contiene disolventes poderosos (según Cooper), los diluye y lo coloca en contacto íntimo con la trama pulmonar. Si esto fuera posible, procediendo el hollín del aire que se respira, y como consecuencia de las emanaciones de los motores industriales de combustión interna y diesel,

la diferencia urbano-rural a que antes aludíamos de muertes de fumadores sería mayor de lo que en realidad es.

En Inglaterra se ha llegado a medir la cantidad de benzopireno libre que existe en el aire atmosférico que se respira y se ha llegado a observar que dicho aire se halla contaminado a razón de tres microgramos de benzopireno por 100 metros cúbicos de aire, siendo mucho mayor esta cantidad en invierno que en verano.

Como ya hemos dicho, otra causa de la contaminación atmosférica, aparte de la industrialización de las grandes urbes, es el empleo de motores de combustión interna y diesel en el transporte urbano, muy de tener en consideración, ya que Kotin, de Los Angeles, ha llegado a medir en estos motores la formación de un miligramo por minuto de benzopireno. Este autor ha obtenido también tumores de ratón con «smog», producido artificialmente libre de hidrocarburos aromáticos. Este fué preparado con vapores de petróleo con ozono, y los ratones expuestos a este «smog» sintético contraían más cánceres de pulmón que los testigos. Se cree que el «smog» contiene expósitos y otros productos de la oxidación de los hidrocarburos alifáticos. El diexpósito de butadieno y el 1-3-bis epoxypropoxybenzeno son fuertemente carcinógenos.

También el polvo de las carreteras asfaltadas contiene sustancias que influyen en el cáncer de pulmón, pues aunque se ha visto que el asfalto de las carreteras es carcinogénico para la piel de los ratones, no existen, desde luego, razones muy serias para afirmar rotundamente que puedan provocar por sí solo el cáncer del pulmón.

NUMERO DE ODONTOLOGOS EN ALEMANIA

En Alemania occidental, con una población de unos 51 millones de habitantes, hubo, en fecha del 31 de diciembre de 1957, 34.563 profesionales, o sea un odontólogo por cada 1.475 habitantes.