



**Cátedra de Anatomía y
Fisiología Patológicas**

TABACO E INJURIA

Una aproximación desde la Anatomía Patológica

Prof. Adj. Roxana M. Lattante

Año 2020

Introducción:

Las injurias a las que se expone el ser humano son múltiples y de naturaleza muy diversa (en todos los aspectos: biológicos, psicológicos y sociales). En muchas ocasiones las noxas interactúan entre sí y confluyen en daños comunes, sin dejar de considerar que, su efecto no sólo dependerá del agente (su naturaleza, intensidad de acción, tiempo y carga de exposición, etc.) sino también de la capacidad de respuesta y susceptibilidad de cada sujeto expuesto a la noxa.

Vivir nos expone a la posibilidad de enfermar. Entre nuestras enfermedades podemos resaltar: la desnutrición que se lleva la vida de niños pequeños en países con alto índice de pobreza, las enfermedades cardiovasculares que son causa principal de muerte de pacientes adultos especialmente en países desarrollados, las enfermedades infecciosas que han sido históricamente y son actualmente (SARS-CoV2 entre otros agentes) una causa importante de morbimortalidad en la población mundial y las neoplasias, que ocupan el segundo lugar como causa de muerte en adultos, sólo por mencionar algunos ejemplos.

El ser humano desarrolla su vida en un medio ambiente. Una de las definiciones de este concepto es “conjunto de circunstancias, factores físicos y biológicos, que rodean a los seres vivos e influyen en su desarrollo y comportamiento”. En realidad la definición se queda corta, ya que no incorpora todos los componentes que hacen al “medio ambiente”. Pero no es objetivo de este material profundizar al respecto, sino utilizarlo como un marco preliminar.

Si hay un momento clave en la historia de la humanidad para reconsiderar nuestra relación con el medio ambiente, es éste. La Ecología, el Cambio climático y la preservación del Medio Ambiente deben ser prioritarios para todos los países del mundo.

En nuestro medio ambiente hay elementos que son naturales y otros que son artificiales, están interrelacionados entre sí y son modificados por la acción humana. El suelo, el agua, el aire, los objetos fabricados por el hombre y los elementos simbólicos hacen al medio ambiente.

El aire que respiramos.

Es de público conocimiento que el aire que respiramos, especialmente en grandes ciudades o conglomerados urbanos, está cada vez más cargado de partículas y gases tóxicos, producto de la combustión de derivados del petróleo (utilizados como gasolina o nafta para el funcionamiento de vehículos), sin dejar de considerar los residuos de la actividad industrial. El aire es vehículo también de microorganismos (que se dispersan en aerosoles al toser o estornudar), de contaminantes químicos y partículas.

¿Qué contiene el aire que respiramos? El aire exterior, fuera de nuestra vivienda, contiene contaminantes como: ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, monóxido de carbono, aerosoles ácidos, partículas (de carbón por ejemplo) y metales pesados como el plomo. El aire denominado interior (dentro de las viviendas o edificios) tiene como principal contaminante al humo del tabaco, junto con el monóxido de carbono, el dióxido de nitrógeno, el formaldehído y el asbesto (estos dos últimos en materiales de construcción). Tengamos en cuenta que en otros lugares del mundo se usa leña (madera) o carbón para cocinar en el interior de la vivienda diariamente.

El tabaco es una planta (*Nicotiana tabacum*) cuyo uso cultural se establece en la zona Andina a partir del 500 AC. Cuando se coloniza América el consumo estaba extendido en el continente americano. En 1559 se llevaron semillas al continente europeo (Toledo - España) y desde allí su cultivo se extendió en el mundo entero. Jean Nicot de Villamain lo introdujo en Francia, la planta y el alcaloide nicotina, le deben su nombre. Los principales productores son China, Brasil, India, Estados Unidos, Zimbabue, Indonesia, Zambia, Pakistán, Argentina y Tanzania. La Argentina es un país productor y exportador de tabaco.

¿Cómo se consume? Fundamentalmente al fumar cigarrillos, pero también se consume el tabaco sin humo (rapé, tabaco para mascar). Las hojas se fuman, chupan, mastican o aspiran.

Se considera al tabaco como la causa exógena más frecuente de los cánceres humanos. Es responsable de al menos un 90% de los cánceres del pulmón. Pero la agresión no es sólo para quien lo fuma, sino también para quien sin fumar, inhala pasivamente sus productos de combustión. Es más, los cigarrillos producidos industrialmente tienen un filtro que atrapa en su espesor partículas y sustancias tóxicas que quedan retenidas en él. El que no fuma, inhala directamente el humo desde el extremo incandescente del cigarrillo, sin ningún filtro mediante. La OMS considera que fumar cigarrillos causa millones de muertes al año, constituye un problema de Salud Pública y es la **Causa más prevenible de muerte en el hombre.**

Es muy variable la edad de comienzo del hábito, que en general se mantiene durante décadas y resulta de muy difícil abandono. Va produciendo el daño, lenta y paulatinamente, muchas veces se abandona cuando ya ha aparecido un síntoma o manifestación clínica de enfermedad.

Son producto de su combustión múltiples sustancias químicas (entre dos mil y cuatro mil descritas) de las cuales al menos sesenta o poco más, son potentes carcinógenos. Podemos mencionar: alquitrán, hidrocarburos aromáticos policíclicos, fenol, benzopireno, monóxido de carbono, formaldehído, óxidos de nitrógeno, nitrosamina y Nicotina. Esta última no es causa fundamental de lesión, pero es un alcaloide psicoactivo altamente adictivo. La nicotina, la cocaína y la heroína son las sustancias más adictivas que existen en la naturaleza. Luego de fumar un cigarrillo, la nicotina llega rápidamente al SNC, estimativamente en 10 segundos (la superficie de absorción es

muy extensa y rápidamente accede a la circulación sanguínea), se une a receptores cerebrales y mediante liberación de catecolaminas es responsable de los efectos agudos de fumar: aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial y aumento de la contractilidad y gasto cardíaco, sin dejar de considerar el efecto estimulante (entre otros) que produce. En realidad participa en varias vías de neurotransmisión (dopaminérgica, noradrenérgica, GABAérgica, glutamatergica y endocanabinoide). La complejidad de su mecanismo de acción, sobre el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo y las manifestaciones del síndrome de abstinencia (que es multicausal, pero se piensa que está determinado especialmente por la disminución de Dopamina en el núcleo Accumbens), son dominio de la disciplina Farmacología y Toxicología y Salud Mental.

Antes de comenzar a analizar las diferentes patologías que produce, debemos recordar que como es un hábito extendido en todo el mundo, **es legal** su venta y comercialización para mayores de 18 años. El consumo frecuentemente comienza en la adolescencia, se mantiene durante mucho tiempo y es muy difícil de abandonar. Existen preparaciones comerciales que intentan suplantar al tóxico y facilitar su abandono. Es el caso de los chicles y parches de nicotina, la sustancia adictiva sigue estando pero no se inhala, se masca o se absorbe a través de la piel, para obtener el efecto deseado. Y en este último tiempo ha aparecido el cigarrillo electrónico (vapeo), que según estadísticas publicadas en 2019 por la OMS, lo usa el 7% de los adolescentes de 13 a 15 años. Con este dispositivo se calienta un líquido con nicotina y otras sustancias químicas, que aún no se sabe qué consecuencias o daños puede producir. En 2019 fueron reportados casos de muerte en adolescentes por el uso de esta técnica.

¿Qué pasa en la Argentina? En nuestro país fuma el 22,2 % de la población adulta. Mueren 120 personas por día por enfermedades relacionadas al tabaco e implica un costo de Salud Pública de 20 mil millones de pesos anuales.

Argentina no ratificó el convenio marco de la OMS para control del Tabaco en 2003, probablemente porque las tabacaleras de las provincias productoras influyeron al respecto (Jujuy, Salta, Misiones). La Ley 26.687 más conocida como Ley Nacional Antitabaco fue promulgada en junio del 2011. Los aspectos más importantes son : Prohibición de fumar en todos los espacios cerrados, de uso público o privado, incluyendo los lugares de trabajo. Prohibir la publicidad, promoción y patrocinio de cigarrillos en los medios de comunicación y en la vía pública. Inclusión de advertencias sanitarias con imágenes en los envoltorios, sin términos engañosos, como light o bajo contenido de alquitrán. Prohibición de la venta a menores de 18 años. Prohibición de la venta en centros de enseñanza, hospitales o estadios deportivos, entre otros. Prohibición de la venta de cigarrillos sueltos. Multas por incumplimiento de la Ley.

Se incrementó además el impuesto o tasa sobre el producto, con el fin de hacerlo más oneroso y estimular su abandono.

¿Qué enfermedades se relacionan al tabaquismo?

Según el Dr. Tedros Ghebreyesus (director de la OMS) el efecto del tabaco es devastador, mata 8 millones de personas cada año como mínimo y más de 60 mil menores de 5 años mueren de infecciones en vías aéreas inferiores favorecidas, por el humo ajeno.

El lema propuesto en 2019 es **“No dejes que el tabaco te quite la respiración”**.

Se vincula a : Cáncer de pulmón; EPOC (especialmente con exposición a edades tempranas, el humo retrasa el desarrollo pulmonar y exacerba el asma)

Está directamente vinculado a la Tuberculosis y contamina el aire.

En la Vida intrauterina reduce el crecimiento fetal y de la función pulmonar; aumenta el riesgo de abortos, nacimientos pretérmino y RN de bajo peso; Aterosclerosis e Infarto de miocardio; Hipertensión arterial; Trombosis y flebotrombosis; Riego deficiente en miembros inferiores; Impotencia; Cáncer de labio, boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga, riñón y cuello uterino; se le atribuyen alteraciones dentales, disminución del gusto y el olfato, disminución de la visión (por degeneración macular), Cicatrización deficiente de las heridas, alteraciones de la fertilidad masculina (daño a nivel de espermatozoides) y arrugas en la piel.

En cuanto a su posibilidad de contaminar el aire que respiramos, ya hemos mencionado las sustancias químicas producto de su combustión y sabemos que puede permanecer en el aire hasta 5 horas.

En cuanto a su relación con la TBC los expertos de la Organización Mundial de la Salud expresan que, un cuarto de la población mundial tiene TBC latente, al fumar se duplica la posibilidad de enfermar de TBC (enfermedad infecciosa de evolución crónica, extendida por toda la Tierra y de complejo y prolongado tratamiento).

¿Cómo se produce el daño?

Resulta simple de entender que, al fumar cigarrillos estamos inhalando (respirando) el humo producto de su combustión, que rápidamente accede a las estructuras anatómicas de la vía aérea, se absorben muchos de sus productos químicos y se distribuyen rápidamente por la circulación sanguínea, para así, llegar a todos los tejidos de nuestra economía. Aunque el daño principal (más frecuente en la población) se produce en **el sitio de contacto con el tóxico** (si recordamos la introducción, son varios tóxicos) y **en el sistema vascular que lo distribuye**. Si el tabaco es mascado o se chupa su hoja, el daño se producirá en los labios, la lengua, la cavidad oral en general, la faringe y el esófago.

Como ya se mencionó el hábito de fumar puede originar lesiones en múltiples órganos de la economía.

A continuación se efectuará una revisión de las lesiones y mecanismos fisiopatológicos en donde el tabaco interviene como agente injurante: corazón (cardiopatía isquémica) vasos sanguíneos (hipertensión arterial, aterosclerosis, tromboangiitis obliterante). Asimismo se verterán conceptos sobre EPOC y su relación con la hipertensión pulmonar e hipoxia.

En el **Aparato Cardiovascular** es bien conocido que fumar cigarrillos duplica la mortalidad por Infarto de miocardio (cardiopatía isquémica). Produce **disfunción endotelial, favorece la aterosclerosis y la trombofilia**. Aquí las posibilidades de daño tisular son múltiples.

A través de la **HTA** (recordemos que el tabaco es un vasoconstrictor, aumenta la resistencia al flujo de sangre arterial), se desencadenan la vasculopatía, la nefropatía, la cardiopatía hipertensiva y ACV hemorrágico, que serán motivo de estudio más profundo en Unidades Problema futuras. A través de la **Aterosclerosis (proceso patológico arterial que reduce el flujo sanguíneo)** habrá lesiones isquémicas varias (en el miocardio, en el SNC y otros tejidos u órganos), se podrán formar **Aneurismas**

ateroscleróticos y se favorece la **trombosis** (tanto por lesión del endotelio como por turbulencia del flujo). También genera trombofilia, por un estado de Hipercoagulabilidad, consecutiva a disfunción del endotelio (riesgo de TVP y TEP).

No podemos dejar de mencionar también a la **Tromboangeítis Obliterante (TAO)** o enfermedad de Buerger, que consta de inflamación aguda y crónica, segmentaria y trombosante de arterias de mediano y pequeño calibre, con extensión secundaria a venas y nervios, en los paquetes vásculo-nerviosos de los miembros (especialmente inferiores). Es un trastorno que aparece casi exclusivamente en fumadores empedernidos, jóvenes, antes de los 35 años generalmente. Es consecuencia de toxicidad directa sobre el endotelio, sin dejar de considerar una posible respuesta inmune a estos agentes tóxicos.

En un párrafo precedente indicamos que los pacientes con EPOC, desarrollan **Hipertensión pulmonar**, este también es un daño vascular y su causa es tanto multifactorial como controvertida su patogenia. Su presencia es un predictor de mortalidad y causa principal de morbilidad en los pacientes con EPOC. Se presume un efecto directo sobre los vasos pulmonares y una estimulación hipóxica e inflamación con producción de citoquinas vasoactivas e inducción de disfunción del endotelio. El daño se produce en arterias pequeñas y precapilares con remodelación vascular, engrosamiento de la íntima y de la capa media, además de inflamación adventicial. La hipoxia crónica es causante directo de la hipertensión pulmonar y también causa un efecto directo en el miocardio.

Recordemos que el tabaco es responsable de **Hipoxia**. A través de la vasoconstricción, con reducción de flujo, a través de la disfunción endotelial y el daño vascular directo, a través del aumento de la concentración de monóxido de carbono, que es mucho más afín por la Hemoglobina que el oxígeno, el cual será desplazado y el paciente además desarrolla una patología respiratoria (obstructiva, restrictiva o ambas), que lo conducen a una falla funcional con deterioro en la óptima oxigenación de la sangre en el lecho capilar pulmonar. Ante la **hipoxia tisular** el efecto directo en la circulación pulmonar es la vasoconstricción. Es una respuesta beneficiosa en situaciones sectoriales de hipoventilación (como áreas de atelectasia), para disminuir el desbalance ventilación/perfusión. Pero cuando la respuesta es difusa se desencadena lo que se denomina **arteriopatía hipóxica**. Este proceso se suele ver en sujetos que, sin ser fumadores, viven en el Altiplano y en los Himalayas. Enfermedad crónica de las montañas de altura, asociada a policitemia e hiperviscosidad sanguínea. Fuera de esta circunstancia, la arteriopatía hipóxica se asocia a EPOC, fibrosis pulmonar, hipoventilación alveolar en Apnea del sueño, desórdenes neuromusculares y esqueléticos del tórax, obstrucción de vías aéreas superiores y disminución de la concentración de oxígeno en el ambiente. La arteriopatía hipóxica implica: hiperplasia de la media (en pequeñas arterias pulmonares), muscularización de arteriolas precapilares, bandas longitudinales de músculo liso íntimo, engrosamiento de la adventicia, ligero incremento del músculo liso venoso y fibroelastosis de la íntima.

Esta Hipertensión pulmonar conduce inevitablemente a cambios en el Ventrículo derecho, Hipertrofia, dilatación o ambos (Cor pulmonale).

Para los embriones y fetos en gestación es fácil entender que la restricción del flujo sanguíneo y la hipoxia, conducen a un retraso del crecimiento fetal y de la función pulmonar. El embarazo de la mujer tabaquista puede culminar en un aborto, parto prematuro y RN de bajo peso. Además, existe un dato estadísticamente significativo, con más del doble de riesgo de muerte súbita del lactante (MSDL), en lactantes cuya

madre fumó en el embarazo, siendo el factor de riesgo más importante para desarrollar esta lamentable entidad.

LESIONES A NIVEL PULMONAR

Una de las alteraciones que se produce al fumar por largo tiempo, es lo que se denomina clínico-patológicamente como **EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)**. Esta patología implica una acción sostenida del irritante, que, por un lado, desencadena **mecanismos adaptativos reaccionales** a la injuria y simultáneamente implica **daño tisular** desencadenado por activación de mecanismos proinflamatorios; la inflamación produce daño tisular y consecuentemente habrá reparación o cicatrización del proceso. En los textos de Patología se incluye como EPOC distintas entidades, las cuales clínicamente tienen manifestaciones similares y se superponen o solapan entre sí. La superposición de las manifestaciones clínicas en estas entidades, serán motivo de estudio en un futuro Ciclo (Clínica Médica). Las entidades son: Bronquitis crónica; Enfermedad de la pequeña vía aérea (Bronquiolitis); Asma Bronquial; Enfisema y finalmente Bronquiectasias. Es discutida la inclusión de esta última entidad (desde el punto de vista clínico).

Las enfermedades obstructivas implican un aumento de la resistencia al flujo de aire, debido a una obstrucción parcial o total a cualquier altura de la vía. Se mide en espiración, valorando el volumen espiratorio máximo y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

La obstrucción es multicausal:

- En la **Bronquitis crónica**, proceso que afecta bronquios de mayor calibre: se produce Hiperplasia de glándulas mucosas, Hiperplasia de células caliciformes (productoras de mucus) en el epitelio de cubierta y existe hipersecreción de mucus que ocupa la luz bronquial. El tabaco, además, produce una alteración funcional de las cilias, por lo que el mucus es más lento o deficientemente movilizado. También (aunque no forma parte del cuadro específico) hay un componente inflamatorio crónico en el corion de la mucosa bronquial. Si bien no interviene en la obstrucción, el epitelio respiratorio de las vías de mayor calibre, luego de sufrir hiperplasia reaccional durante largo tiempo, logra una metaplasia hacia epitelio escamoso. Este epitelio es más resistente a la agresión, pero carece de los elementos que le confieren mecanismos de defensa y por ende, hace al paciente susceptible de infecciones. Sin ir más lejos, en la pandemia actual de SARS-CoV2, en la lista de factores que hacen al paciente más vulnerable a la infección y sus complicaciones, el tabaquismo está presente.
- En el **Asma** hay básicamente broncoconstricción, lo que conduce a hiperplasia del músculo liso bronquial y también inflamación crónica y exceso de producción de mucus (con mayor viscosidad). No es nuestro objetivo actual discutir esta entidad, la cual puede deberse a un mecanismo de hipersensibilidad (con mayor frecuencia) y en reacción a otras injurias irritantes (dióxido de azufre, ozono, dióxido de nitrógeno), fármacos o vapores, polvos o gases de uso profesional (enfermedad ocupacional). No podemos dejar de mencionar que, existe la posibilidad de que haya cierta reacción contráctil del músculo liso consecutiva a la acción de citoquinas proinflamatorias en el tabaquismo y, que, los pacientes asmáticos agravan su enfermedad por el hábito de fumar.
- En el **Enfisema** básicamente aumenta el espacio aéreo por destrucción de paredes alveolares (ver párrafo al pie de página).

- En la **Bronquiolitis** fundamentalmente hay un proceso inflamatorio, con la consecuente cicatrización inflamatoria y oclusión (bronquiolitis obliterante), sin dejar de considerar que, también aquí, aparecen fenómenos adaptativos de hiperplasia de células caliciformes, con producción de mucus en el epitelio de bronquiolos terminales, que ocupa su luz con mucostasis y bronquioloectasia. También hay hiperplasia del tejido linfoide e hipertrofia del tejido muscular liso parietal, además de fibrosis peribronquiolar, que contribuyen al efecto de obstrucción.
- En la **Bronquiectasia** se produce dilatación anormal y permanente de bronquios (deformidad cicatricial) con retención de mucus. Es un proceso en el cual se asocian obstrucción e infección necrotizante, con la consecuente reparación. Es un proceso multicausal y multifactorial.

El tabaco incide directamente en las tres entidades obstructivas más frecuentes: bronquitis crónica, enfisema y bronquiolitis. También causa alteraciones restrictivas de las que nos ocuparemos en un párrafo más adelante.

¿Es frecuente el EPOC en la República Argentina? En un estudio realizado recientemente en CABA y La Plata, grandes centros urbanos de nuestro país, con pacientes reclutados en Hospitales cuya prioridad es la atención de afecciones respiratorias, un 14,5% de la población adulta estudiada padece la enfermedad.

Vamos a detenernos en **la patogenia del Enfisema**, con destrucción de paredes alveolares, pero sin fibrosis evidente, con la consecuente dilatación irreversible de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal. Fumar es su principal causa y las mujeres son más vulnerables que los hombres. En su patogenia se postulan varios mecanismos: desbalance proteolítico/antiproteolítico; desbalance oxidantes/antioxidantes; disrupción del mantenimiento homeostático y sistema de reparación y una reacción inmunológica.

Hay diferentes tipos de enfisema, de acuerdo a su distribución anatómica en el lobulillo pulmonar: **Centroacinar** (95% de los casos) a predominio apical en lóbulos superiores, **Panacinar** (suele ser más intenso en lóbulos inferiores), **Paraseptal o distal**, en relación a septos interlobulillares (sectores de fibrosis, cicatrización o atelectasia) e **Irregular**, este último de distribución anárquica, asociado a deformidad cicatricial, sin distribución anatómica precisa.

Sabemos que hay una **reacción inflamatoria**. En el pulmón del fumador se reclutan macrófagos, linfocitos T (CD4 y CD 8) y Polimorfonucleares neutrófilos, entre otras células. Se liberan mediadores químicos de inflamación (leucotrieno B4, IL8, TNF, etc.) y se liberan enzimas líticas capaces de lesionar al tejido. El mecanismo más conocido de destrucción alveolar es el de actividad proteasa/antiproteasa. Los PMN liberan proteasas (especialmente elastasa) en la respuesta inflamatoria. Pero tenemos antiproteasas para defendernos, a menos que tengamos un déficit de antiproteasas. La alfa1 Anti Tripsina es una antiproteasa (inhibidor de la elastasa), está presente normalmente en los macrófagos, el suero y el líquido intersticial. Algunos pacientes tienen un déficit genéticamente determinado de esta molécula (estimativamente poco más del 1% de los pacientes con EPOC en la Argentina tiene la deficiencia), pero el tabaco produce una activación inflamatoria importante con reclutamiento de macrófagos y polinucleares neutrófilos en los alvéolos, desencadenado por la nicotina y los productos reactivos del oxígeno, con liberación de varias enzimas líticas (elastasa, proteinasa 3, Catepsina G). El tabaco **favorece la actividad elastasa de los macrófagos** y puede inducir **proteólisis sobre la alfa1AT**. Las metaloproteinasas de

la matriz (MMP) derivadas de macrófagos y PMN, provocan daño tisular. A su vez, los radicales libres en cantidad, se suman al daño oxidativo de los PMN activados, este **mecanismo oxidativo desactiva a las antiproteasas**. El colapso de la trama elástica reduce la tracción radial sobre los bronquiolos y éstos se cierran durante la espiración, es una obstrucción funcional, aunque no haya una obstrucción mecánica. Pero también hay una obstrucción mecánica, porque el proceso se acompaña generalmente de bronquiolitis respiratoria (que afecta a bronquiolos menores de 2mm de diámetro) (ver mecanismo en párrafo superior ítem Bronquiolitis).

Esta injuria se produce lenta y silenciosamente y suele continuar después de haber abandonado el hábito, hasta por una década después. Por ello se postula la posibilidad de un mecanismo inmunológico subyacente, aunque esta teoría no es muy aceptada.

El paciente con EPOC en general sufrirá disnea progresiva, puede desarrollar Hipertensión pulmonar secundaria y Cor pulmonale consecuente. Tendrá pérdida de peso y masa muscular, con disfunción muscular especialmente en los miembros inferiores, inclusive disfunción diafragmática. Tendrá también tendencia a la osteoporosis (probablemente secundaria a tratamiento prolongado con fármacos como los corticoides), pero los pacientes desarrollan este trastorno óseo que se considera en ellos como multifactorial. También, probablemente como consecuencia de una reacción inflamatoria sistémica, tienen activación de la cascada de la coagulación con trombosis (TVP) y riesgo de TEP (Tromboembolismo pulmonar). Sólo como comentario adicional, sin profundizar en el tema, el Enfisema terminal es la indicación más frecuente de Transplante pulmonar por la severa alteración funcional que produce.

Si el cuadro clínico es de Bronquitis crónica (estadísticamente el 90% de estos pacientes fuman) manifiestan tos y expectoración mucosa persistente en el tiempo. Aquí la infección secundaria es un fenómeno frecuente y se relaciona con lo que se denomina Reagudización o poussée aguda del cuadro. Recordemos que el tabaco favorece las infecciones: interfiere con la acción de los cilios, puede ocasionar daño directo a la célula epitelial, pueden desaparecer los cilios por metaplasia escamosa, inhibe la acción de los leucocitos bronquiales y alveolares para eliminar bacterias, sumado a la hipersecreción mucosa que obstruye y retiene microorganismos. También las infecciones virales pueden ocurrir (p. ej. SARS-CoV2).

Arribado a este punto es ineludible mencionar que, para identificar esta patología es necesaria la **BIOPSIA PULMONAR**, a fin de realizar diagnóstico diferencial con infecciones nodulares y neoplasias, primarias o secundarias, que afecten al pulmón. Para alcanzar una adecuada interpretación y comprensión de los hallazgos cito e histopatológicos del tejido a estudiar en el Laboratorio de Patología, es **ABSOLUTAMENTE INDISPENSABLE CONTAR CON LOS DATOS CLINICOS RELEVANTES DEL PACIENTE**. Sus antecedentes, las características radiológicas o tomográficas de la lesión biopsiada y otros datos, entre los cuales el dato del tabaquismo, no es un dato menor, sino primordial.

La visualización de una imagen permite realizar una descripción de lo observado, pero sólo cuando se acompaña de la información clínica pertinente, es cuando se puede intentar una interpretación diagnóstica, analizando en qué contexto global se incluye la alteración observada. Esta premisa es válida para todo estudio citológico o biopsico de nuestros pacientes. Se utiliza en la mayoría de los casos una maniobra invasiva para obtener material, es nuestra responsabilidad profesional, manipular adecuadamente la muestra, que llegue al Laboratorio en condiciones óptimas para su estudio y se acompañe de los datos necesarios para la identificación, procesamiento e interpretación

de la misma. Sin dejar de considerar los aspectos éticos, psicológico-emocionales para el paciente y económicos relacionados con los costos de los procedimientos médicos, tanto en el ámbito de la Salud pública como en la Actividad privada.

El tabaco participa en la génesis de variopintas **neoplasias**, especialmente de aquellas que se originan en el aparato respiratorio. Dado que esta patología se estudiará en profundidad en futuras unidades problema, considero conveniente mencionar sólo mencionar algunos aspectos introductorios en forma sintética. Una neoplasia es un proceso patológico en el que se pierden o alteran los mecanismos de regulación del ciclo vital celular. En su génesis intervienen **Factores genéticos** del sujeto, que lo predisponen (en mayor o menor medida) a desarrollar la patología (ya que sólo un puñado de neoplasias son exclusivamente de carácter hereditario), siendo de fundamental importancia la acción de las diferentes **Injurias medioambientales** que inducen las mutaciones de los genes que regulan el ciclo vital celular: Factores físicos como las radiaciones, Factores químicos y Agentes biológicos. Finalmente la permisividad del **Sistema Inmune** del paciente, que no destruye o elimina en forma eficiente a la nueva población de células genéticamente anómalas, completa la tríada del mecanismo patogénico. La proliferación de las células mutadas y del estroma de sostén, que incluye vasos para su nutrición, hará que la neoformación crezca, ocupando cada vez más espacio, y, en el caso de las neoplasias malignas, éstas tienen alteraciones que les permiten invadir tejidos vecinos y también diseminarse a sitios alejados del lugar de origen (mediante los vasos linfáticos, sanguíneos, nervios y otras estructuras).

Para que se produzca un cáncer no hay una única mutación. Los cánceres surgen de una secuencia prolongada de fenómenos, de múltiples pasos, para alcanzar la transformación. Hay acumulación de múltiples mutaciones. Dentro de los agentes químicos carcinógenos se conoce una secuencia de Iniciación (agente que produce el daño en el ADN) y la Promoción (agente que estimula la proliferación de la célula afectada). Los carcinógenos del tabaco están incluidos en el grupo de los agentes inductores de acción indirecta (se los denomina así porque requieren activación metabólica para ser carcinógenos), aquí encontramos a los hidrocarburos aromáticos (policíclicos y heterocíclicos) entre otros carcinógenos. Estos hidrocarburos se producen también (en un contexto diferente) a partir de grasas animales al asar la carne y se encuentran en carnes y pescados ahumados. Existe un grupo de inductores de acción directa (no requieren activación metabólica para ejercer su efecto mutágeno) como lo son algunas drogas usadas en quimioterapia.

El efecto del carcinógeno no será igual en todos los sujetos, hay diferencias metabólicas enzimáticas para inactivar o metabolizar estas sustancias tóxicas, habrá diferencias de edad, sexo, estado nutricional y concentración del tóxico.

Algunos datos epidemiológicos.

En la Argentina el Cáncer de pulmón es el tercero en frecuencia o incidencia, en la mujer lo preceden el cáncer de mama y el de colon-recto. En el hombre lo preceden el cáncer de próstata y el de colon-recto. Pero el cáncer pulmonar es la principal causa de muerte por cáncer, en ambos sexos. Podemos padecer un cáncer de mama o de próstata y superar la enfermedad, con un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. Los resultados con el cáncer de pulmón son desalentadores hasta el momento. La mayor proporción de los pacientes fallece entre el año y los cinco años posteriores al diagnóstico y tratamiento.

Pero en este caso en particular **conocemos la principal agresión ambiental que produce el daño genético: el humo de los cigarrillos.**

Alrededor del 90% de los cánceres de pulmón aparecen en fumadores activos y en personas que han dejado de fumar poco tiempo atrás. La relación es directa con el volumen de consumo diario, la profundidad de la inhalación del humo y la duración del hábito. Un fumador tiene diez veces más riesgo de padecer cáncer de pulmón que un no fumador. La vulnerabilidad de las mujeres es mayor que la de los hombres (aún desconoce la razón). El abandono del hábito (hasta diez años atrás) disminuye el riesgo, pero no iguala a los no fumadores. No obstante sólo entre el 10 y el 15% de los fumadores tendrá la enfermedad, en la que sin duda hay factores genéticos implicados. El tabaco se suma a riesgos industriales (p. ej. Exposición al asbesto, mineros de uranio), contaminación atmosférica y la consabida predisposición genética para producir esta enfermedad.

Los fumadores pasivos también desarrollan cáncer de pulmón. En los Estados Unidos de América se postula que, todos los años unos 3000 sujetos adultos, desarrollan cáncer de pulmón sin ser fumadores.

El uso de tabaco con otras formas de consumo (excluyendo el cigarrillo) no exime de patología oncológica. Los puros y fumar en pipa producen cáncer oral y de labio. El tabaco sin humo (mascar) también produce cáncer oral y genera adicción a la nicotina.

En cuanto a la secuencia de alteraciones histológicas evidentes en los tejidos, debemos mencionar a las Lesiones precursoras. Estas lesiones NO necesariamente implican progresión hacia la neoplasia. Y en el caso del pulmón son tres: Displasia escamosa/Carcinoma in situ (precursor de carcinoma escamoso); Hiperplasia Adenomatosa Atípica (precursor de Adenocarcinoma) e Hiperplasia difusa de células neuroendocrinas pulmonares (precursor de Tumor Carcinoide típico y atípico). Pero estas alteraciones son histológicas y de pequeño tamaño, difíciles de visualizar en exámenes de rutina (como la Rx).

Entonces no hablamos de una única neoplasia, sino de varias. La variante más frecuente es el Adenocarcinoma, especialmente en mujeres. El Carcinoma escamoso y el Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas son aquellas variantes que guardan una relación más profunda con el tabaco.

En la cavidad oral las lesiones precursoras (Leucoplasia y Eritroplasia) corresponden a manifestaciones macroscópicas de cambios madurativos y citológico/arquitecturales del epitelio escamoso de cubierta, que constituyen cambios displásicos los cuales pueden progresar a Carcinoma escamoso in situ y luego a Carcinoma escamoso invasor. Aquí se suma como agente oncogénico un virus, el virus del papiloma humano, denominado con la sigla HPV (virus que afecta también otros epitelios en diferentes regiones anatómicas).

La faringe, la laringe y el esófago, tienen similares alteraciones con la secuencia displasia/carcinoma in situ, carcinoma escamoso invasor, donde el tabaco junto al alcohol son injuriantes principales.

También neoplasias en el riñón (Carcinoma renal de células claras) originado del epitelio tubular, en la vejiga (Neoplasias del urotelio), en el páncreas (Adenocarcinoma ductal) y en el cuello uterino (Carcinoma de cérvix), están vinculados epidemiológicamente con el hábito de fumar.

Luego de haber recorrido el abanico de posibilidades de daños asociados al tabaquismo, surge la imperiosa necesidad de realizar aquello que es motivo del Ciclo que nos nuclea y convoca: la **Prevención de la Enfermedad**. Estimulen a sus pacientes, familiares, amigos y la comunidad toda (incluidos ustedes mismos) a no consumir, no adoptar el hábito de fumar y a abandonarlo si ya se adoptó. No será tarea fácil y requerirá de un enfoque multidisciplinario. Pero el resultado será beneficioso, para el medio ambiente y la comunidad toda.

En estos tiempos de incertidumbre, de pandemia por SARS-CoV2, de aislamiento, de temor a la enfermedad y la muerte, de carencias económicas y laborales, les dejo un pensamiento, no es propio, pero pertenece a una mujer médica, que a principios del siglo pasado, tuvo que luchar durante mucho tiempo para lograr ser reconocida entre sus pares.

“Nada en la vida debe ser temido, solamente debe ser comprendido. Ahora es el momento de comprender más, para poder temer menos”. Marie Curie.



CÁTEDRA ANATOMÍA
Y
FISIOLOGÍA PATOLÓGICAS

