

Tabaquismo y enfermedades ocupacionales pulmonares

Dra. María Beatriz Goja-Bruzzone

Se realiza una revisión de los efectos nocivos del tabaquismo, en pacientes expuestos a la inhalación de agentes ocupacionales.

Se revisan las teorías existentes con relación a los intrincados mecanismos de acción del humo del cigarrillo actuando a nivel de la vía respiratoria y del parénquima pulmonar. Dichos mecanismos se intrincan por acción sinérgica o aditiva con los efectos que a nivel celular o enzimático, producen los diversos inhalantes laborales.

Se analizan, además, las acciones carcinogénicas de ambos agentes, comprobando un aumento significativo de la incidencia de cáncer broncopulmonar en aquellos pacientes fumadores expuestos al asbesto.

Se concluye que la medida más adecuada para evitar algunas de dichas patologías es la preventiva, educando al trabajador para que no fume o abandone el hábito de fumar.

Palabras clave:

Tabaquismo
Enfermedades ocupacionales
Neoplasmas pulmonares-etilogía

Dra. María Beatriz Goja-Bruzzone

Profesor Adjunto de la Cátedra de
Neumología. Fac de Medicina

INTRODUCCION

El tabaquismo constituye de acuerdo a la definición de la OMS una toxicomanía. La declaración de la Asamblea General de la OMS en 1970, reafirmada por sus Comités de Expertos en 1974 y 1978, establece que fumar contribuye significativamente al aumento de la morbilidad y mortalidad de diversas enfermedades que amenazan la salud pública. Sin embargo en una conferencia mundial reciente celebrada en Nueva York propiciada por la OMS, la Sociedad Norteamericana contra el Cáncer, y la Asociación Internacional de lucha contra el Cáncer, se informa que el vicio de fumar cuesta más de 100.000 millones de dólares al año en gasto de salud (1).

Es conocido que existen un grupo de enfermedades pulmonares vinculadas a la actividad laboral. El hábito de fumar en ellas, puede agregar lesiones ya sea por acción aditiva o sinérgica, que agravan la evolución y la repercusión funcional de las mismas. Por otra parte existe otro subgrupo en el cual el tabaco y el agente laboral unen sus acciones carcinogénicas con un aumento del riesgo de neoplasmas.

Se analizarán en esta revisión la constitución y mecanismos de acción del humo del cigarrillo, su interrelación con los principales agentes que producen enfermedades ocupacionales pulmonares, y se considerarán cuales son las medidas profilácticas para evitar dicha patología.

HUMO DEL CIGARRILLO

Es una mezcla compleja de composición no bien definida, que incluye más de 4.000 componentes. Consta de 2 fases: fase gaseosa constituida por CO₂, CO, nitrosaminas, amonio, y una fase de partículas en aerosol: benzo-pirenos, hidrocarburos aromáticos, nicotina, polonio, arsénico. Estas partículas junto a la nitrosamina son reconocidas como sustancias cancerígenas (2-4).

Los filtros en los cigarrillos sólo disminuyen el número de partículas al 50% (5).

La inhalación del humo de cigarrillo se relaciona directamente con una mayor incidencia y mortalidad de enfermedades cardiovasculares, trastornos del metabolismo lipídico, hipercoagulabilidad, así como a patología digestiva, y disminución en el transporte de O₂ a los tejidos por acción del CO. También existe un aumento del riesgo de neoplasmas en diversos sectores: pulmón, laringe, cavidad bucal, páncreas, vejiga y otros. Un gran capítulo los efectos nocivos del tabaco lo constituyen las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas con su consecuente repercusión funcional (1).

Correspondencia : María B. Goja.
Av. Italia 3499 Ap. 1006. Montevideo - Uruguay

ACCION DEL HUMO DE CIGARRILLO SOBRE EL PULMON

Frente a la inhalación de múltiples agentes, el aparato respiratorio tiene diversas barreras defensivas, constituidas por:

- Barreras anatómicas: cornetes nasales división bronquial.
- Actividad de clearance mucociliar que se hace efectiva a través de la tos y del aparato mucociliar.
- Sustancias no inmunológicas (surfactante, transferrina, enzimas: sistema elastasa-antielastasa, inhibidores de las antiproteasas, lisozima).
- Inmunoglobulinas: IgA e IgG.
- Células inmunocompetentes.
- Contracción de los músculos de la vía bronquial, mecanismo discutido por algunos autores

Dichas barreras defensivas tienen como función evitar la penetración de partículas a la vía aérea y alvéolos, y favorecen su remoción (4).

El tabaquismo condiciona una serie de alteraciones a nivel de los diversos sectores del aparato respiratorio, creando defectos de los mecanismos defensivos que favorecen la acción patógena de diversos inhalantes, aumentando el riesgo de daño pulmonar.

Este hecho ha sido comprobado en estudios realizados en pacientes fumadores comparando con no fumadores. El surgimiento en los últimos años del lavado bronquiolo-alveolar (LBA) como método de estudio ha permitido dicho estudio comparativo, y en base a los hallazgos realizados han surgido hipótesis con respecto a los mecanismos de lesión pulmonar producida por el humo del tabaco (4,6). En el líquido obtenido por LBA en fumadores se han comprobado diversos hechos:

a) Aumento de la celularidad alveolar como respuesta a los agentes inhalados, con predominio de macrófagos y de polimorfonucleares. Estas células tienen un gran potencial de liberación enzimática, incluyendo enzimas elastolíticas, lisozima, sustancias quimiotácticas que reclutan a los polimorfonucleares (PMN), así como radicales peróxido. Los PMN activados por el macrófago también liberan enzimas elastolíticas. Con respecto a los linfocitos si bien el porcentaje está disminuido, el conteo absoluto está aumentado, comprobándose en ellos una disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos. Este hecho podría explicar una mayor susceptibilidad a infecciones virales así como a la aparición de neoplasmas (7). Estudios recientes sugieren que también el mastocito participaría en este proceso. El macrófago por acción del humo de cigarrillo aumentaría la secreción de histamina, que produciría la degranulación del mastocito y la liberación de mediadores incluyendo factores quimiotácticos del

PMN, y quizás de elastasa (8).

b) Inmunoglobulinas: se ha comprobado un aumento de IgG₁ e IgG₃ (9), hecho que podría condicionar fenómenos inflamatorios en la vía bronquial por depósito de inmunocomplejos. También se comprueba una disminución de IgA, planteándose si se debe a una disminución de los linfocitos formadores de IgA. Este hecho favorecería la aparición de infecciones pulmonares.

c) Sustancias no inmunológicas: se ha comprobado en ocasiones disminución de surfactante.

d) Enzimas: se comprueba un aumento de la actividad elastolítica o elastasa símil vinculada a la actividad del macrófago y del polimorfonuclear, y una disminución de la actividad de antielastasas (alfa 1 antitripsina), causada por la oxidación a través de radicales peróxido liberados por el macrófago, y por inhibición directa por acción del humo de cigarrillo.

Junto a estos elementos que surgen del estudio del líquido de LBA, se han comprobado otros hechos en pacientes fumadores:

a) Alteraciones de la función mucociliar, vinculadas a injuria directa, o por injuria enzimática procedente del PMN activado. Se manifiesta por una disminución del transporte de partículas depositadas en la mucosa bronquial. Este hecho condiciona un aumento de gérmenes, alérgenos, y polvos en la vía bronquial. Estos factores podrían condicionar infección y la producción de reacciones inmunológicas ya que a la permanencia de los alérgenos se sumaría un aumento de la permeabilidad de la mucosa bronquial por la agresión enzimática. La permanencia de polvos puede inducir la liberación de mediadores inflamatorios.

b) Aumento de la secreción bronquial, ya que la agresión enzimática de la vía aérea lleva a una hipertrofia de las glándulas mucosas y de las células globet (10). Concomitantemente con el aumento del mucus bronquial hay una alteración en su composición bioquímica (9).

c) Hiperreactividad bronquial: si bien es un punto en discusión (11), algunos estudios comparativos entre fumadores y no fumadores demuestran que si bien en los test de volumen y flujos espiratorios no existían diferencias en las etapas precoces asintomáticas, los flujos espiratorios respiran mezclas de helio, y luego de inhalación de histamina, demuestran obstrucción asintomática de la pequeña vía aérea en fumadores.

La hipótesis aceptada actualmente establece que el humo del cigarrillo produciría entonces diversas alteraciones (Figuras 1 y 2):

- A nivel del parénquima pulmonar un aumento del número, y una activación del macrófago. Este produce por liberación de factores quimiotácticos un aumento de PMN y su activación, la cual también es producida directamente por el humo del cigarrillo. A su vez el PMN libera

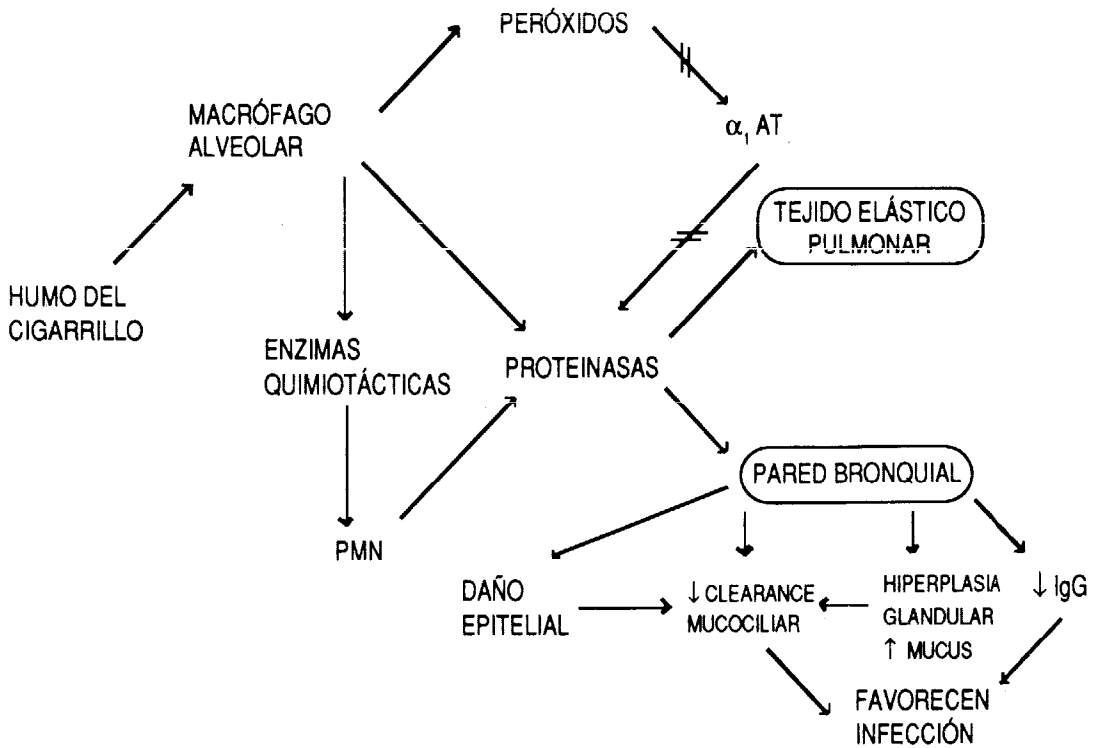


FIGURA 1

Esquema del mecanismo de lesión a nivel del parénquima pulmonar y del bronquio por el humo de cigarrillo (—> = inhibición)

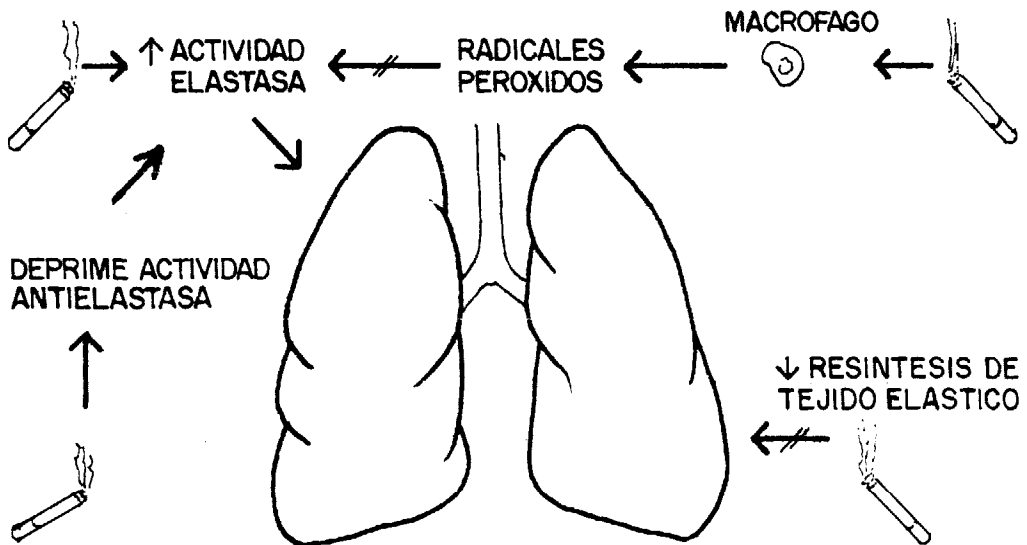


FIGURA 2

Esquema de producción de enfisema (modificado de Clin Chest Med 1983; 4:405)

elastasas que junto con las sustancias elastasa similares producidas por el macrófago condicionan una lesión del tejido elástico pulmonar. El macrófago además libera radicales de peróxido que producirían una disminución de la actividad antielastasa (alfa 1 antitripsina), a cuya inactivación contribuye además directamente el humo del cigarrillo por mecanismos oxidativos. Este produce también una disminución de la resíntesis de la elastasa dañada. De tal modo, que por el desbalance creado entre elastasas y antielastasas, se produce la lesión del tejido elástico pulmonar, que produce enfisema centroacinar (12,13).

- A nivel de la vía bronquial por liberación de enzimas por los PMN se produciría hipertrofia de las glándulas submucosas y secretantes, que junto a la disminución de la actividad ciliar y a la hiperreactividad bronquial aumentada, condicionan hipersecreción mucosa, hiperirritabilidad, inflamación y obstrucción.

- A nivel humoral existirían según algunos autores (9), alteraciones de la respuesta inmune en fumadores aún asintomáticos, comprobando una disminución de IgG e IgA humoral, y una disminución de la actividad fagocitaria de los monocitos de sangre periférica, y de la quimiotaxis de los PMN. Estas disfunciones celulares condicionarían un mayor riesgo de infección.

ENFERMEDADES OCUPACIONALES PULMONARES Y HABITO DE FUMAR

Las alteraciones celulares, enzimáticas y lesionales producidas en el aparato respiratorio por la inhalación del humo del cigarrillo pueden favorecer la aparición de lesiones producidas por un agente agresor ocupacional (14).

Se plantea que los polvos inhalados (sílice, asbesto), actúan también activando al macrófago y al PMN, liberando mediadores enzimáticos. Un estudio de Ashley (15) comprueba que en fumadores con exposición laboral a polvos, la actividad de alfa 1 antitripsina sérica es mayor que en no fumadores, en fumadores sin exposición laboral, y en expuestos no fumadores, planteando que dicho aumento podría ser una respuesta normal compensatoria al aumento de elastasa a nivel pulmonar. Aclara el autor sin embargo que estos son hallazgos a clarificar.

Los mecanismos asociados de acción entre humo de cigarrillo y agentes ocupacionales pueden darse a diversos niveles del aparato respiratorio:

1) La lesión ciliomotora favorecería la retención de partículas; los polvos inhalados podrían actuar en forma asociada con el humo del cigarrillo liberando mediadores enzimáticos que llevan a la lesión del tejido elástico pulmonar, y de la pared bronquial. En el caso de tratarse de alérgenos o antígenos que provocan asma ocupacional su permanencia en la vía aérea asociada al aumento de la permeabilidad bronquial, podría favorecer la producción de reacciones inmunológicas (16,17).

2) El tabaquismo por la acción celular que produce, con el consiguiente desbalance en el sistema elastasa-antielastasa, puede tener una acción aditiva con los polvos inhalados en la producción de lesión tanto a nivel del parénquima pulmonar como en la vía bronquial

CANCER OCUPACIONAL Y HABITO DE FUMAR

El tabaquismo puede favorecer la aparición de neoplasmas en pacientes expuestos a inhalantes ocupacionales, citándose fundamentalmente el asbesto y el uranio dentro de una larga lista de agentes cancerígenos pulmonares laborales cuya incidencia no se relaciona con el hábito de fumar (18). El asbesto es el cancerígeno ocupacional más estudiado, vinculándose a un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón, mesotelioma pleural y con menor frecuencia mesotelioma peritoneal, cáncer de la cavidad oral, tubo digestivo. Si bien en 1930 se plantea la posibilidad de la relación entre cáncer de pulmón y exposición al asbesto, es recién en 1968 con los trabajos de Selikoff que se postula que la asociación de tabaquismo y exposición a asbesto aumenta la incidencia del cáncer broncopulmonar, predominando el adenocarcinoma. Este autor comprueba que el 20% de expuestos al asbesto muere de cáncer de pulmón, encontrando que el riesgo es de 1 de cada cuatro trabajadores, y que su incidencia se relaciona con el hábito de fumar y la densidad de exposición, no así con el tiempo de exposición. En cambio en el mesotelioma el riesgo es de 1 en 10, no tiene relación con el tabaquismo y aparece luego de 30 años de exposición. Dicho estudio demuestra que la incidencia de cáncer pulmonar es cinco veces mayor en los trabajadores con exposición a asbesto no fumadores que en la población general, mientras es 80 veces mayor en los expuestos fumadores (19,20).

MECANISMOS CARCINOGENETICOS RELACIONADOS AL ASBESTO Y HUMO DE CIGARRILLO

La acción del asbesto por sí solo a nivel pulmonar sigue la siguiente frecuencia:

- Activa el complemento y por esta vía produce un aumento de los PMN.
- Por acción tóxica directa a través de los iones magnesio daña la membrana lisosómica.
- Por fagocitosis incompleta por el macrófago o el PMN libera radicales peróxido y enzimas lisosómicas.

La acción carcinogénica del asbesto se realizaría a través de diferentes vías (21,22):

- 1) Puede actuar como iniciador del proceso, por interacción con el DNA de la célula objetivo, por acción directa, o por activación metabólica por enzimas celulares.
- 2) Puede actuar como transportador de carcinógenos de tabaco a la célula basal del epitelio bronquial. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos ingresarían junto con la

fibra de asbesto a la célula bronquial, y por oxidación por liberación de superóxidos, dichos compuestos se transformarían en metabolitos activos que interaccionarían con el DNA de las células basales.

3) Actuaría fundamentalmente como promotor, causando divisiones celulares, proliferación y cambios en la célula, así como cambios bioquímicos esenciales para la transformación carcinogénica. Raramente produce anomalías cromosómicas y es raramente mutagénico. Otra hipótesis postula que el asbesto sería fagocitado en la vía aérea por el macrófago junto con componentes del humo del cigarrillo, transformándose en metabolitos activos por acción enzimática.

También el tabaco tiene sustancias con efecto promotor, por lo cual ambos agentes podrían actuar simultáneamente por acción activa sinérgica.

MECANISMOS POR LOS CUALES EL HUMO DE CIGARRILLO FAVORECE LA APARICION DE ENFERMEDADES OCUPACIONALES.

De acuerdo a una revisión del National Institute on Drug Abuse: Smoking and Health de 1979, surgen 6 vías (23):

- 1) El tabaco es vector del tóxico.
- 2) La combustión del tabaco produce una transformación química de agentes del lugar del trabajo aumentando su toxicidad (fiebre del humo de polímeros producida por la pirólisis del teflón por acción del calor de la combustión del cigarrillo).
- 3) Efecto símil al producido por el agente ocupacional, como la bronquitis crónica industrial.
- 4) Sinergismo con los agentes ambientales, con efecto aditivo y aumento del riesgo de enfermedad ocupacional.
- 5) Aumento del riesgo de cáncer de pulmón
- 6) Contribuye a accidentes laborales.

De tal modo que el hábito de fumar actúa:

- Aumentando el riesgo de enfermedades ocupacionales.
- Aumentando la severidad de la enfermedad laboral.
- Complica la evaluación de la alteración funcional de la misma, pues se intrincan las lesiones (24)

PROFILAXIS

Así como en el cáncer broncopulmonar las estadísticas demuestran que su incidencia disminuye con la disminución del hábito de fumar, también en esta patología es fundamental el abandono del tabaquismo.

Para ello es fundamental realizar campañas educativas, que tendrán la finalidad no sólo de lograr el abandono de dicho hábito, sino fundamentalmente de prevención. A nivel laboral es fundamental la educación del trabajador, que debe ser informado de todos los riesgos expuestos. El trabajador expuesto a asbesto, así como el que trabaja con uranio debe saber que no debe fumar y si es un fumador debe suspender inmediatamente dicho hábito (1, 19, 20, 25, 26).

Résumé

On réalise une révision des effets nocifs du tabagisme chez des patients exposés à l'inhalation d'agents occupacionnels.

Par ailleurs, on revoit les théories sur les mécanismes d'action de la fumée de la cigarette sur la voie respiratoire et le parenchyme pulmonaire. Ces mécanismes se combinent par synergie aux effets que provoquent les inhalants de travail à un niveau cellulaire ou enzymatique.

Tout en étudiant les effets carcinogénétiques des deux agents, on remarque une singulière augmentation de l'incidence du cancer bronchopulmonaire chez les patients fumeurs exposés à l'asbeste.

La mesure la plus conseillée pour éviter quelquesunes de ces pathologies est la prévention; il faut renseigner le travailleur afin qu'il ne fume pas ou qu'il abandonne la cigarette.

Summary

A survey is carried out of the noxious effects of smoking in patients exposed to the inhalation of occupational agents.

A revision is undertaken of theories dealing with the intricate mechanisms of cigarette smoke at the respiratory level and the pulmonary parenchyma. Such mechanisms interact through synergics or additive action with the effects which at the cellular or enzymatic level are produced by various occupational inhalants.

Also analyzed are the carcinogenetic actions of both agents, which involve a significant increase in the incidence of bronchopulmonary cancer among smokers exposed to asbestos.

It is concluded that the most adequated measure to avoid some of such pathologies implies prevention, by educating workers to give up smoking.

Bibliografía

- 1) ERNSTER V: Trends in smoking, cancer risk, and cigarette promotion. Cancer 1988; 62: 1702-12.
- 2) GENOVESI M G: Effects of smoke inhalation. Chest 1980; 77: 335-6
- 3) FRANK A L: The epidemiology and etiology of lung cancer. Clin Chest Med 1982; 3:219-28.

- 4) REYNOLDS H Y, MERRYL W W. Airway changes in young smokers that may antedate chronic obstructive lung disease. *Med Clin North Am* 1981; 65: 667-89.
- 5) WYNDER E L, KABAT G C: The effect of long -yield cigarette smoking on lung cancer risk. *Cancer* 1988; 62:1223-30.
- 6) MC LEOD R, MACK DG, MC LEOD E G, CAMPBELL E J, ESTES R G. Alveolarmacrophage function and inflammatory stimuli in smokers with and without obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:377-384.
- 7) TAKEUCHI M, NOGAI S, IZUMI T. Effects of smoking on natural killer cell activity in the lung. *Chest* 1988; 94:688-93.
- 8) KALENDARIAN R, RAJU L, ROTH W, SCHWARTZ L B, GRUBER B, JANOFF A. Elevated histamine and tryptase levels in smokers bronchoalveolar lavage fluid. Do lung mast cells contribute to smokers emphysema? *Chest* 1988; 94: 119-23.
- 9) MARCY T W, MERRILL W W. Cigarette smoking and respiratory tract infection. *Clin Chest Med* 1987; 8:381-391.
- 10) COSIO M G, HALE K A, NIEWOEHNER D E. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:265-71.
- 11) DOSSMAN J A, BERGSTROM K, CLARK K, KHALADKAR S. Peripheral airways function and nonspecific airways reactivity in cigarette smokers. *Chest* 1986;89:45-8.
- 12) IDELL S, CEHEN A. Alpha-1-antritypsin deficiency. *Clin Chest Med* 1983;4:359-75.
- 13) STONE P J The elastase-anti-elastase hypothesis of the pathogenesis of emphysema. *Clin Chest Med* 1983;4:405-12.
- 14) CRYSTAL R G, REYNOLDS H Y, KALICA A R. Bronchoalveolar lavage. *Chest* 1986;9:122-31.
- 15) ASHLEY M J, COREY P, CHAN-YEUNG M. Smoking, dust exposure, and serum alpha-1-antitrypsin. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:783-8.
- 16) BURROWS B, LEBOWITZ M D, BARBEE R A, KNUDSON R J, HALONEN M. Interaction of smoking and immunologic factors in relation to airways obstructions. *Chest* 1983; 84: 657-60
- 17) ZETTERSTROM O, MACHADO L, OSTERMAN K, JOHANSON SGO. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. *Br Med J* 1981; 283: 1215-17.
- 18) WEISS W. Lung cancer and occupational disease. *Clin Chest Med* 1981; 2: 289-300.
- 19) SELIKOFF I J, CHURG J, HAMMOND C. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188: 22-26.
- 20) SELIKOFF I J, SELDMAN H, HAMMOND C. Mortality effects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. *JNCI* 1980; 65:507-13
- 21) ANTMAN K, CORSON J. Benign and malignant pleural mesothelioma. *Clin Chest Med* 1985; 6: 127-40.
- 22) CRAIGHEAD J E, BROOKE T, MOSSMAN, P. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *N. Engl J Med* 1982; 306: 1446-55.
- 23) HARBER P. Prevention and control of occupational lung disease. *Clin Chest Med* 1981; 2: 343-56.
- 24) AIZAWA Y, et al. Effect of long term smoking on pulmonary function test among workers in dusty work environment. *Asian Med J* 1984; 28: 79-91.
- 25) SACCOMANO G, HUTH G C, AUERBACH O, KUSCHNER M. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer* 1988; 62: 1402-8.
- 26) HIGGINS IT, WYNDER E. Reduction in risk of lung cancer among ex-smokers with particular reference to histologic type. *Cancer* 1988; 62: 2397-401.