

## Estudios sobre el tabaco:

### Los alcaloides.—Farmacología y Toxicología

Guillermo Tena Nuñez

Dr. en Farmacia

Director del Instituto Toxicológico de Sevilla.

#### Los alcaloides.

En 1914, NOGA (1), consiguió aislar, basado en los trabajos que en 1892, 93 y 94, efectuó PINNER sobre la constitución de la nicotina y alcaloides derivados, unos compuestos contenidos en el tabaco, que designaron con los nombres de nicotina, nicotimina, nicotinea, isonicotina y nicotelina.

Consideran estos autores, que los alcaloides secundarios representan aproximadamente el 5% del contenido de nicotina.

Químicamente, la nicotina es un derivado pirrólico de la piridina, de carácter básico, de fórmula,  $C_{10}H_{14}N_2$ .

En estado de pureza es líquida, oleaginosa, incolora, pero expuesta al aire y la luz, toma inmediatamente un tinte amarillento que llega hasta el marrón.

Hierve a  $250^{\circ}$ , descomponiéndose en parte. Es muy soluble en agua, alcohol, aceites grasos, y se extrae muy bien con éter, que la separa con facilidad de sus soluciones acuosas.

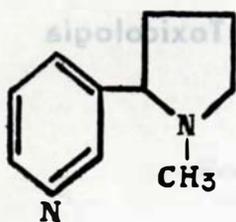
Las hojas de tabaco contienen de 0,6 a 6% de nicotina, pudiendo llegar al 15% algunas clases de tabacos argelinos.

Sin embargo, los trabajos más importantes sobre alcaloides secundarios del tabaco, se deben a SPATH y cols., (2), que demostraron que los compuestos aislados por PICTET y NOGA, son mezclas de alcaloides con excepción de la nicotelina de aquéllos; ya anteriormente en 1931, EHRENSTEIN, (3), comprobó que la nicotinea no era un producto definido sino una mezcla de nornicotina y anabasina.

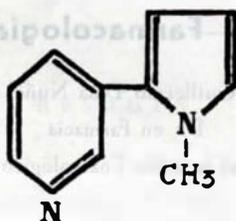
Pero hasta pasado algún tiempo no se dieron a conocer de una forma absoluta y definida los alcaloides que existen, no sólo en la planta fresca, sino tras las manipulaciones que lleva la elaboración del tabaco, estando perfectamente definidos la nicotina, nicotirina, nornicotina, anabasina, metilanabasina, anatabina, metilanatabina y 2-(3'-piridil-piridina), cuyas fórmulas damos a continuación :

### ALCALOIDES DE LA NICOTIANA TABACUM

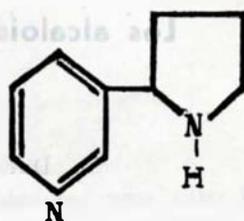
(Según Spath)



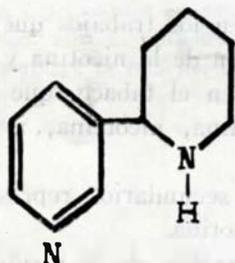
NICOTINA



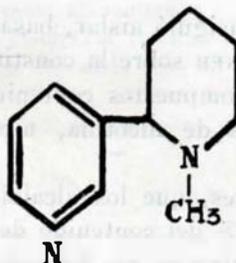
NICOTIRINA



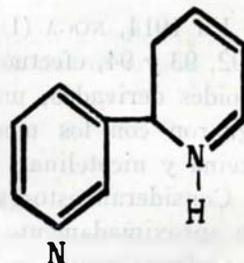
NORNICOTINA



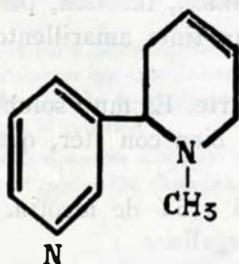
ANABASINA



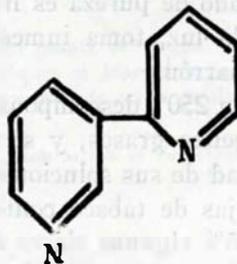
METIL-ANABASINA



ANATABINA



METIL-ANATABINA



2-(3' PIRIDIL-PIRIDINA)

No siendo muy compleja la estructura de la nicotina, se ha trabajado intensamente en obtenerla por síntesis, siendo una de las más recientemente propuestas, la de ZYMALKOWSKI y TRENKTRONG, (4), a partir del nicotinato de etilo.

No obstante, la distribución e incluso los tantos por ciento de cada uno de estos alcaloides, tanto de la nicotina como de los secundarios, varía grandemente, existiendo como expuso L. N. MARKWOOD, tabacos pobres en nicotina y que sin embargo contienen una riqueza extraordinaria en nornicotina, de interés desde el punto de vista toxicológico y farmacéutico, ya que como la nornicotina es más activa como insecticida, es interesante tener en cuenta estas determinaciones, por la importancia que pudiera tener la obtención de variedades pobres en nicotina y ricas en nornicotina.

Desde este punto de vista, hemos de señalar los trabajos de SMITH y SMITH, (5), sobre la naturaleza y proporción de los alcaloides en ciertas especies de nicotina y de algunos híbridos interespecíficos.

De las especies estudiadas contenían :

El 75% nicotina y nornicotina, estando la nicotina en una proporción del 85 al 90%.

El 10% solamente nornicotina.

El 10% solamente nicotina.

El 5% solamente d-1-anabasina.

Es curioso hacer notar que cuando cruzar n , plantas que sólo tenían nornicotina, con plantas que sólo contenían nicotina, los híbridos analizados daban una cantidad muy elevada de nornicotina y muy poca nicotina.

Estudiado el metabolismo de la nicotina en la planta, utilizando nicotina sellada con  $C_{14}$ , parece demostrarse que el alcaloide actúa simplemente como un donador de metilos, (6).

Cuando se emplea analíticamente la palabra nicotina en tabaco, en un sentido amplio, engloba no sólo a todos los alcaloides del tabaco, sino a un conjunto de sustancias básicas entre las que se encuentran fundamentalmente las bases pirídicas, ya que en las especies industriales cultivadas en España y prácticamente en todo el mundo, el producto fundamental que se obtiene por extracción es la nicotina.

Queremos señalar, sin embargo, que no es la planta del tabaco la única que contiene el alcaloide nicotina, habiéndose demostrado recientemente su presencia en especies del género *Acacia*, tan lejana, botánicamente hablando, del género *Nicotiana*, (7).

Toxicológicamente, LEE, halló en el análisis del humo de 100 gramos de tabaco, además de 1.165 gramos de nicotina, lo siguiente : bases pirídicas, 0,146 gramos, principalmente piridina y colicina ; ácido cianhídrico, 0,08 gramos ; amoniaco, 0,36 gramos ; CO, 410 c. c.

El óxido de carbono es el más abundante de los componentes tóxicos del humo del tabaco, después de la nicotina; pero HAGGARD y GREENBERG en 1934, (8), demostraron que una persona paseando por la calle con gran tráfico automovilista, puede presentar mayor porcentaje de CO en la sangre que después de fumar mucho. Incluso, cuando muchas personas fuman en una atmósfera confinada, la proporción del CO del aire no supera el 1% y, como máximo, el 5% de la hemoglobina está combinada con óxido de carbono, según el "US Bureau of Mines".

El ácido cianhídrico y las bases pirídicas están en cantidad tan pequeña, que la cuantía de lo liberado por una docena de puros, de uno y otros productos, no alcanza a los valores mínimos tóxicos, (9).

Los aceites aromáticos que emiten el aroma del tabaco, prácticamente son inactivos. Los cigarrillos con mentol suelen hacerse con tabaco que ha sido impregnado con solución de mentol.

Algunas veces el arsénico se halla contenido en cantidad peligrosa, cuando se ha utilizado verde de París, (cupriacetometarsenito) como insecticida sobre plantas.

El amoniaco libre, en cantidad aproximada de un tercio de la nicotina, se produce en el extremo encendido, por lo cual es alcalino, pero al pasar a través del tabaco es fijado y el humo que alcanza a la boca es ácido, (10).

El humo de cigarrillo también contiene aldehídos y furfurool, especialmente el tabaco americano, aunque la cantidad no es suficiente para irritación, (11).

También puede formarse acroleína por la combustión de la glicerina que generalmente se añade al tabaco del cigarrillo como agente higroscópico. MULINOS y OSBORNE, (12), aportaron experimentos en animales y F. B. FLINN, observaciones clínicas para demostrar que la acroleína provoca irritación local aguda, ya que esta irritación es mucho menor con los cigarrillos humedecidos con dietilenglicol. Sin embargo, HAAG, (13) y HOLCK, (14), comprobaron con experimentos más exactos cuantitativamente, que la presencia de la glicerina en los cigarrillos no vuelve el humo más irritante.

El papel del cigarrillo no libera, por lo general, productos de combustión tóxicos, (15).

**BIBLIOGRAFIA****(Alcaloides)**

- (1).—Noga, E.—*Fachl. Mitt. d. Osterr. Tabakregie*, (1914).
- (2).—Ollero, A. y Cota, R.—*Memoria Inst. Nac. Inv. Agr.*, 607, (1953).
- (3).—Ehrensteins, H.—*Habil-Schrift.*, Berlin, (1931).
- (4).—Zymalkowski, F. y Trenktrog, B.—*Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges.*, 292, 9, (1959).
- (5).—Smith, H. H. y Smith, C. R.—*J. Agr. Research*, 65, 347, (1952).
- (6).—Leete, E. y Bell, V. M.—*J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4358, (1959).
- (7).—Finkenscher, L. H.—*Pharma. W.*, 95, 233, (1960).
- (8).—Haggard, H. W. y Greenberg, L. A.—*Science*, 79, 165, (1934).
- (9).—Lehmann, G.—*Arch. f. Hyg.*, 68, 319, (1912).
- (10).—Bailey, C. F. y Petre, A. W.—*Ind. Eng. Chem.*, 29, 11, (1937).
- (11).—Bogen, E.—*J. A. M. A.*, 93, 1110, (1929).
- (12).—Mulinos, M. G. y Osborne, E. D.—*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 32, 241, (1934).
- (13).—Haag, H. B.—*J. Lab. Clin. Med.* 22,341, (1937).
- (14).—Holek, H. G.—*J. A. M. A.* 109, 1517 (1937)
- (15).—Wenusch, A. y Schoeller, R.—*Med. Klin.*, 34, 185, (1938).

## Farmacología y Toxicología.

Estudiamos conjuntamente las acciones farmacológicas y toxicológicas, ya que de aquellas derivan éstas.

Este capítulo lo dividimos para su estudio en dos partes: a) Nicotina y b) Tabaco.

Aunque las acciones farmacológicas y toxicológicas del tabaco, se derivan de la Nicotina, y es este alcaloide su principio activo más importante, tiene diferente concepto toxicológico y por consiguiente su estudio debe hacerse por separado.

a) NICOTINA.—En toxicología, la nicotina tiene importancia incluso hasta histórica, ya que fue el primer alcaloide extraído por el método Stas, y como consecuencia de la peritación que éste efectuó en el célebre proceso contra el conde Bocarmé, en Bélgica, por envenenamiento en noviembre de 1950 de Gustavo Fougnes (1).

Toxicológicamente la nicotina pertenece al grupo de alcaloides eufóricos, ya que posee las cuatro propiedades características de ese grupo, es decir: euforia, habituamiento, necesidad del tóxico y estado de abstinencia.

La nicotina levogira natural, es considerablemente más potente que la dextrogira, y también que sus sales, porque se absorbe más rápidamente.

Es un tóxico general, que tras un período de excitación, actúa paralizando las sinapsas ganglionares del sistema neurovegetativo.

El cese de la excitación no es originado por la eliminación de la nicotina, sino sólo por la parálisis de las sinapsas, ya que en la fase paralítica, la excitación de las fibras preganglionares ya no produce ninguna reacción en el órgano efector pero se puede volver a obtener si se excitan las fibras post-ganglionares; por consiguiente, unas veces aparecen efectos colinérgicos y otras adrenérgicos en el período de excitación.

La excitación y la subsiguiente parálisis de los ganglios, modifica el efecto total de la nicotina cuantitativamente, pero cualitativamente, su efecto es como si hubiera actuado solamente sobre la nerviación parasimpática colinérgica. Esto debe atribuirse en el individuo normal, al predominio del tono parasimpático, cosa que no ocurre en los simpaticotónicos.

La vía fundamental de eliminación de la nicotina es la renal en forma de una mezcla de derivados piridínicos, según demostraron TRUHAUT y DE CLERQ (2), operando en conejos y ratas.

BOWMAN y cols. (3), identifican en la orina de fumadores la cotinina como un metabolito de la nicotina.

Etiológicamente, la intoxicación nicotínica, podrá ser, como en general lo es toda intoxicación: criminal —suicida o accidental en cuanto a causa se refiere— y sobre-aguda, aguda o crónica, en cuanto a efecto, y bajo esta última clasificación hacemos su estudio.

*Intoxicación sobre-aguda.*—Se observa en los centros industriales dedicados a extracción nicotínica. Existe un predominio de la excitación parasimpática, siendo el síntoma más frecuente la bradicardia; existen arritmias, hiperclorhidria, sialorrea y espasticidad del músculo liso. Se revela la excitación simpática, por el angiospasmó y los temblores. Las reacciones pupilares están alteradas.

*Intoxicación aguda.*—Hoy día podemos considerar que la intoxicación aguda es prácticamente accidental, y ésta ha disminuído enormemente desde que no se emplea como medicamento —como ocurría en el siglo pasado—, reduciéndose prácticamente su empleo, al uso como insecticida y aún este limitado.

La intoxicación leve se caracteriza por la aparición de náuseas, vértigo, cefalalgias, sialorrea, acompañadas eventualmente de temblor, vómitos y sensación de debilidad en las piernas. En las intoxicaciones graves, se produce colapso con pulso tenue y frecuente, sudoración fría, dolores abdominales y diarreas. Por la penetración de dosis masivas puede producirse la muerte por parálisis respiratoria y cardíaca.

Los síntomas de la intoxicación nicotínica aguda, pueden persistir durante muchas horas e incluso días enteros, y al desaparecer las manifestaciones alarmantes, todavía pueden continuar subsistiendo la inapetencia, los trastornos gastrointestinales, la diarrea, etc.

La dosis letal es de 0,05 a 0,06 gramos, casi como la del ácido cianhídrico. Las dosis mayores pueden provocar la muerte en pocos minutos.

En la autopsia el único signo característico es, por lo general, el olor a tabaco que despiden las vísceras del cadáver.

*Intoxicación crónica.*—Los síntomas de la intoxicación crónica dependen, en parte, de las reiteradas excitaciones y en parte de la parálisis de la sinapsas. La excitación produce acciones acetilcolínicas o adrenalfínicas. Los síntomas concomitantes de la intoxicación nicotínica crónica, observados a menudo en la clínica y que se manifiestan en los órganos circulatorios, sobre todo en los vasos coronarios cardíacos en forma de angina de pecho, esclerosis coronaria, etc., han de atribuirse a la movilización frecuente y excesiva de adrenalina, que,

en último término, actúa lo mismo que las repetidas inyecciones de esta substancia.

En realidad los síntomas de intoxicación crónica deben atribuirse a la acción directa de la nicotina sobre la función del sistema nervioso central y de los órganos endocrinos.

La intoxicación crónica de nicotina, hemos de considerarla prácticamente como intoxicación industrial (4) y la experimentan especialmente los obreros en las fábricas, donde se dedican a la preparación de insecticidas a base de nicotina, y también los que se dedican a la desinsectación de los vegetales con productos que tienen nicotina.

Estas intoxicaciones crónicas que hemos citado, son debidas a que la nicotina absorbida no se elimina totalmente y se va produciendo acumulación en el organismo que es la causante de la intoxicación crónica.

Estudiaremos a continuación la acción de la nicotina de forma separada, sobre cada uno de los órganos, y finalmente sobre el metabolismo humano.

*Corazón.*—Primero produce bradicardia por la excitación de las fibras colinérgicas del vago; a continuación, después de un paro transitorio del corazón, este se restablece espontáneamente a consecuencia de la parálisis del neumogástrico. Durante este período la excitación preganglionar del vago no ocasiona bradicardia alguna, pero esta puede producirse excitando el seno o haciendo actuar las substancias del grupo acetilcolínico, las cuales excitan la terminación de las fibras postganglionares. La parálisis cardíaca resultante se puede volver a suprimir por medio de la atropina.

*Circulación.*—Al principio aparece hipotensión arterial, debida a la excitación primaria del vago; luego hipertensión arterial y taquicardia, a causa de la excitación de los ganglios vasomotores y, por último, vasodilatación por parálisis vasomotora, con una nueva reducción esfigmomanométrica.

*Respiración.*—Bradipnea y después disnea.

*Glándulas.*—(Salivares, sudoríparas, bronquiales, gástricas, etc.). Aumenta primero la actividad secretora (abundante secreción de saliva) y luego la inhibe. En esta fase, estimulando por vía refleja la cavidad bucal no se logra aumentar la salivación (por resultar ineficaz la excitación de las fibras preganglionares), pero, por el contrario, por medio de la pilocarpina se consigue este aumento y lo mismo sucede en las glándulas sudoríparas.

*Pupila y acomodación.*—Primero miosis y contractura de la acomodación, luego la midriasis subsiguiente. Pincelando el ganglio cervical superior se produce midriasis, retracción de la membrana nictitante y ampliación de la hendidura palpebral (excitación adrenérgica).

*Estómago e intestino.*—A consecuencia de la excitación de las fibras colinérgicas se produce hipertonia, náuseas y vómitos; después hiperperistaltismo y diarrea. Pincelando el ganglio semilunar se produce inmovilidad a consecuencia de la excitación adrenérgica. La excitación del plexo de Auerbach origina entonces una actividad irregular del intestino.

*Utero.*—La acción ejercida por la nicotina depende, como en las demás sustancias, de la especie animal y del estado de excitabilidad en que se encuentre este órgano. Pero por lo general durante su primer período correspondiente a la acción excitante del grupo acetilcolínico.

*Rigidez muscular.*—Esta ya se observa en los animales intoxicados, antes de morir. Pero también se puede provocar en forma de acortamiento persistente del músculo aislado superviviente, sumergiéndolo en una solución de nicotina, por lo menos, del 1:1000. La "actitud nicotínica" peculiar en la rana, bien conocida depende de este efecto.

*Metabolismo.*—La nicotina (lo mismo que la atropina) dificulta la síntesis y el desdoblamiento de los ácidos fosfóricos complejos de los tejidos, lo cual quizás en conexión con otras alteraciones metabólicas, ocasiona la aparición de ciertos síntomas observados en la intoxicación nicotínica.

El calcio ionizado de la sangre aumenta por efecto de la nicotina e incluso por fumar. Este efecto persiste durante unos 90 minutos.

Tanto en la intoxicación aguda como en la crónica, hemos hablado del uso de la nicotina como insecticida.

Está comprendida entre los insecticidas llamados de contacto, ya que su acción se efectúa por contacto, desorganizando las defensas quitinosas y queratinosas de los insectos.

Penetra por los estigmas, actuando sobre el sistema nervioso y paralizándolo; comienza por los ganglios abdominales, y avanzando a lo largo del cordón nervioso, llega al cerebro. Tal actuación se verifica previa volatilización de la nicotina (si ésta se aplica no en fumigaciones, sino en pulverizaciones o espolvoreos). Su aplicación primitiva fue exclusivamente en disoluciones, sola o mezclada con jabones y aceites; posteriormente se comenzó a usar en espolvoreo, aumentando cada vez más el número de preparados para este fin; también se usa como fu-

migante en invernaderos, vendiéndose específicos especialmente fabricados para hacerlos de fácil combustión.

La mayoría de los preparados de nicotina y desde luego los constituidos exclusivamente por este alcaloide son líquidos, aunque existen productos sólidos indicados como insecticidas y derivados de este alcaloide; de éstos merece especial interés el sulfato de nicotina y los jabones nicotinados.

b) TABACOS.—El estudio del tabaco desde el punto de vista de este capítulo, tiene dos aspectos totalmente independientes, el aspecto farmacológico y sociológico. Bajo el primero de estos aspectos, es muy parecido al de la nicotina, ya que este alcaloide es el principio activo más importante del tabaco, y su principal acción tóxica deriva de él, como hemos indicado en el transcurso de este trabajo, y el segundo por la importancia que tiene la administración del tabaco, sea para mascar, en forma de rapé, y fundamentalmente al fumarlo. En nuestra patria, puede considerarse como única la administración del tabaco de esta última forma.

Sabemos que el fumar es una destilación seca que produce amoníaco, ácido carbónico, óxido de carbono, ácido cianhídrico, ácido sulfhídrico y bases piridinicas que junto con la nicotina, salen con el humo del tabaco.

La toxicidad del tabaco depende fundamentalmente, a pesar de todas estas sustancias que hemos enumerado, del contenido de nicotina, pues aunque en la sangre de los fumadores se ha demostrado, por ejemplo, la presencia de hemoglobina oxicarbonada, no es menos cierto que también se ha comprobado que para que existiese intoxicación con óxido de carbono, sería necesario el contenido de unos 600 puros fumados en un local cerrado de unas proporciones normales.

Claro está, que según este razonamiento y teniendo en cuenta que un puro pesa aproximadamente unos 5 gramos y que el contenido aproximado de nicotina es del 2%, la cantidad de nicotina contenida en el puro sería letal, pero ocurre que al fumar, al principio no pasa la nicotina al organismo, pues se quema por completo en la superficie encendida, pero a medida que se va calentando el cigarró, por ser la nicotina muy volátil, ésta se va liberando y es transportada por el humo desde la zona que arde hacia atrás, a la superficie de succión del cigarró, condensándose en la colilla fría y húmeda, por lo cual una parte del alcaloide se va con el humo, y otra se disuelve en la saliva que moja el cigarró y pasa a la boca.

A pesar de estas explicaciones, no está claro el por qué con las cantidades letales que diariamente el fumador absorbe de nicotina, no le produce intoxicación aguda. La explicación parece estar en el hábitamiento, y de ahí el que cuando se fuma el primer pitillo aparecen claramente los síntomas de intoxicación aguda.

Así también, en las intoxicaciones crónicas producidas en las fábricas de tabaco, los síntomas más importantes, especialmente en las alteraciones visuales, son menos intensos en los fumadores que en los no fumadores. Igualmente ocurre a los camareros y camareras en locales que son muy concurridos y donde hay siempre un ambiente de tabaco grande.

Confirmando lo anteriormente expuesto, MERCIER y DESSAIGNE, han demostrado trabajando en ratas, el acostumbramiento progresivo de estos animales con muy débil mortalidad a pesar del aumento de las dosis, llegando a soportar perfectamente hasta 3 miligramos por kilogramo de peso, por vía subcutánea, cuando dosis de 0,5 miligramos por kilogramo de peso, producen sin acostumbramiento graves consecuencias, (5).

Por consiguiente, para enjuiciar los efectos tóxicos del tabaco, hay que tener en cuenta que pueden ser afectados por acciones nocivas del tabaco, los no fumadores, si están presentes en un ambiente tóxico, ya que el humo inhalado por los fumadores, después de ser espirado, puede ser inhalado por los no fumadores mezclado con el humo accesorio. Es interesante hacer notar que el humo accesorio molesta más por el amoníaco que lleva, que irrita la mucosa de las vías respiratorias y sobre todo la conjuntiva.

Se ha discutido mucho si el tabaco fumado es nocivo o inocuo para el organismo y, además, si el acto de fumar constituye una manía o vicio cuyo placer reside simplemente en el hecho de llevarse a la boca un objeto (fenómeno mecánico), o en el acto de contemplar las espirales del humo (fenómeno visual), ya que se observa que en muchas personas el acto de fumar no es otra cosa que un "tic". Se ha comprobado que cuando se fuma en la oscuridad se experimenta muy poca o ninguna sensación; por ello es considerado por algunos el uso del tabaco como una manía. EYSENCK y EASTERBROOK (6), han relacionado el hecho de fumar o no, con la personalidad y con la extro o introversión.

A pesar de todo, se comprueban manifestaciones tóxicas positivas en los sujetos que fuman excesivamente, dependiendo su mayor o menor gravedad de la idiosincrasia individual.

Así por ejemplo, la debilitación de la memoria, sobre todo en lo que se refiere al olvido de los nombres propios.

La ambliopía tabáquica, como generalmente se observa en individuos que además de fumadores son alcohólicos. Sin embargo, HEDGES, (7), cita varios casos típicos de esta afección que remiten inmediatamente tras la supresión del tabaco.

Si se ha fumado excesivamente durante el día, se puede observar que las pulsaciones se elevan de 70-80 en el estado normal a 110-120, lo que demuestra la acción directa del tabaco sobre el sistema circulatorio, en el que provoca la llamada taquicardia de los fumadores.

Las experiencias realizadas por AMLARD sobre las variaciones de la presión arterial en esta clase de intoxicaciones, han dado por resultado establecer que hay un aumento de la presión mínima y una disminución de la presión máxima; el primer fenómeno es debido a un espasmo de los vasos arteriales, mientras que el segundo, tiene por causa directa la paresia del ventrículo izquierdo.

Debemos mencionar el tan discutido "angor pectoris de los fumadores", cuya etiología tabáquica es negada por algunos; sin embargo no hay que olvidar la acción espasmódica que la nicotina ejerce sobre los vasos.

Con respecto al aparato digestivo, se presentan fenómenos dispépticos que se traducen principalmente en inapetencia, comprobándose, en la mayoría de los casos, que con la supresión del tabaco el apetite vuelve y el sujeto aumenta de peso (frecuentemente 5 a 6 kilos en las primeras semanas).

Debe agregarse a todos estos fenómenos la acción directa del humo del tabaco sobre la mucosa de las vías aéreas, que se traducen en laringitis, faringitis y aún bronquitis, que pueden llegar a la cronicidad aún al estado conocido con el nombre de pseudoasma de los fumadores, (8).

KNUDTSON (9), estudió las modificaciones de la mucosa bronquial en 150 cadáveres, comprobando que las modificaciones que presenta en los fumadores es del 50% contra el 20% en los no fumadores y representa un estado previo del cáncer de pulmón.

"El fumador se encuentra asediado por tres peligros: la nicotina, el óxido de carbono y el alquitrán; este último como causa posible del cáncer de las vías respiratorias" (10).

Existiendo una extensa polémica en torno al problema de la relación entre el cáncer del pulmón y tabaco, no queremos entrar en la misma, y recogemos únicamente el informe de los expertos de la Organización

Mundial de la Salud, de la reunión de 1959, que confirma el informe previo de que el humo de los cigarrillos es un factor causal del carcinoma del pulmón en el hombre (11).

Existe como en la nicotina, intoxicación aguda y crónica del tabaco, pero no la intoxicación sobre-aguda. La que mayor importancia tiene es la intoxicación crónica, pues en general la aguda es siempre leve.

A continuación estudiaremos los efectos de la intoxicación tabáquica sobre el organismo, pero de forma independiente sobre los diversos órganos y sistemas.

*Efectos psíquicos.*—Los habituados al tabaco experimentan un estado de tranquilidad, de calma y de estabilidad de su equilibrio nervioso. Esta acción ha sido demostrada objetivamente por el umbral al estímulo doloroso eléctrico.

Sin embargo, el resultado de estas acciones es tan sólo dado por las condiciones individuales como el temperamento, fatiga, dificultad de las tareas, sugestión, etc., etc., y por consiguiente no es de extrañar que los diversos ensayos hayan dado resultados muy discordantes.

Un exceso de tabaco suele producir trastornos nerviosos, que dan como consecuencia cefalalgia, insomnio, ansiedad, irritabilidad, temblores, hiper-reflexia, neuralgias y vértigos y algunas veces lentitud mental.

*Efectos locales.*—La nicotina y otros componentes básicos del humo, actúan como irritantes muy enérgicos, demostrándolo la sensación picante en la lengua, notada especialmente cuando el humo se concentra en un punto, como en los fumadores de pipa, y el lagrimeo, cuando los ojos son alcanzados por el humo.

CHAPMAN y RODISH (12), creen que la estomatitis nicotínica típica de los fumadores de pipa, está relacionada más con el tiempo que con la intensidad con que se fuma.

La constante irritación de la mucosa bucal, de las fauces y faringe, provoca catarro y ronquera. El alquitrán que contiene el humo de los cigarrillos, es la principal causa de estos efectos (13). El humo de los cigarrillos también deprime la eficacia de los cilios traqueales en un promedio del 40%. Esto no es proporcional al contenido nicotínico, siendo muy marcado con los cigarrillos mentolados (14), (15). APPLETON y LEHMER (16), comunicaron que el fumar cigarrillos disminuye las bacterias de la boca, pero la disminución es temporal y escasa.

La irritación continuada mucho tiempo del humo, sobre todo por

los componentes carcinógenos del alquitrán (11), parece favorecer el desarrollo del epiteloma de la lengua y del labio, si la cantidad consumida es grande o el fumador tiene gran predisposición.

*Efectos circulatorios agudos producidos por fumar tabaco.*—En los individuos no fumadores o cuando la cantidad excede de lo habitual, se registra un breve y moderado aumento de la tensión sanguínea, seguida de una considerable disminución con náuseas y colapso. La frecuencia del pulso se acelera unas 20 pulsaciones por minuto. El gasto cardíaco aumenta muchísimo (17). Los fumadores inveterados, mientras permanecen dentro de sus límites habituales, no tienen cambios apreciables de la tensión sanguínea (o un escaso aumento), ni del gasto cardíaco, y un ligero (o nulo) aumento de la frecuencia del pulso. El electrocardiograma registra la disminución e inversión de la onda T después de fumar, aproximadamente en un tercio de los sujetos. Comunmente se cree que el fumar con exceso causa “deficiencia respiratoria”, pero el concepto es incierto y difícil de establecer.

JARVINEN y THOMANDER (18), establecen que existe una estrecha relación entre el enfisema pulmonar obstructivo y la intensidad con que se fuma.

La rápida y patente vasoconstricción cutánea puede demostrarse en fumadores inveterados y en no fumadores, disminuyendo la temperatura de la piel (19), y por la observación microscópica del pliegue cutáneo ungueal (20).

*Trastornos cardíacos funcionales tardíos.*—Se presentan con frecuencia. Los primeros síntomas que aparecen son palpitaciones eventuales, aceleración del corazón y arritmias funcionales. Si persiste la nicotina se vuelven permanentes pero cesan al suprimir el tabaco. En los casos avanzados, la abstinencia debe continuar durante meses. La arritmia depende de las extrasístoles, lo que revela un aumento de la irritabilidad de las funciones cardíacas. Las extrasístoles suelen ser auriculares. También se ha registrado fibrilación auricular, tremulación y bloqueo sinoauricular. El bloqueo cesa dentro de tres días si se suspende el tabaco. En los casos más graves, la irregularidad cardíaca puede volverse extrema, conduciendo al síncope repentino. Como es natural, los trastornos respiratorios acompañan a los síntomas cardíacos intensos.

*Trastornos digestivos y nutritivos crónicos.*—Se desarrollan varias formas de “dispepsias nerviosas” muy frecuentes en los grandes fu-

madores, comprendiendo anorexia, hiperclorhidria, estreñimiento, alternando con diarrea, pérdida de peso corporal y anemia. Todo ello depende, en parte, de la irritación local de la nicotina y de la brea, en parte, de las lesiones celulares degenerativas y, en parte, de la irritabilidad nerviosa.

*Metabolismo.*—Los cambios del metabolismo basal al fumar son inconstantes, pequeños y en ambas direcciones (21). No hay efectos claros sobre el cociente respiratorio, sobre la glucemia, ni sobre el ácido láctico de la sangre. Los fumadores habituales pueden tener la excreción nitrogenada, algo más disminuída que la asimilación, por lo cual resulta un balance positivo de nitrógeno. Puede presentarse albuminuria transitoria. El peso de los órganos de la rata no muestran cambios importantes tras la ingestión de la nicotina si se compara con las testigos, sometidas a idéntica alimentación restringida. No aparecen lesiones histológicas en las visceras (22).

*Funciones sexuales femeninas.*—No existen pruebas de que se alteren por el fumar. Durante la lactancia, insignificantes cantidades de nicotina pueden eliminarse con la leche.

Tras un amplio estudio estadístico, LOWE (23), concluye que el fumar durante el embarazo re'arda significativamente el crecimiento del feto, lo que se traduce en una disminución del peso del recién nacido.

Hemos visto que la lista de las lesiones atribuídas al abuso del tabaco es notablemente extensa; pero en realidad estas lesiones no se presentan cuando el uso del tabaco es moderado, y, en general no es necesario llegar a la supresión total, sino simplemente reducirlo, pero es interesante mencionar a manera de resumen, desde el punto de vista social, que los casos más frecuentes de angina de pecho e infarto de miocardio entre gente joven, se dan entre los fumadores, así como la endocarditis obliterante, la úlcera de estómago y el carcinoma de pulmón.

Socialmente puede tener interés al combatir la habituación. En sustitución de los métodos clásicos (nitrato de plata, derivados de quinina, etc.), JOST y JOCHUM, preconizan el empleo de lobelina por vía oral e intramuscular, por su acción antagónica a la nicotina (24).

**BIBLIOGRAFIA**  
**(Farmacología y Toxicología)**

- (1).— Stas, J. S.—Bull. Acad. Roy. Med., Belgique, 11, 202, (1851).
- (2).— Truhaut, R. y Declerq, M.—Bull. Soc. Chim. Biol., 41, 1963, (1959).
- (3).— Bowman, E. R., Turnbull, L. B. y Mc. Kennis, H.—J. Pharmacol. Exp. Therap., 127, 92, (1959).
- (4).— Patty, F. A.—Industrial Higiene and Toxicology New York, (1958).
- (5).— Mercier, J. y Dessaigne, S.—Ann. Pharm., Franc., 18, 502, (1960).
- (6).— Eysenck, H. J. y Easterbrook, J. A.—Brit. M. J. 1, 1456, (1960).
- (7).— Hedges, H. S.—Virginia M. Mont, 87, 144, (1960).
- (8).— Buzzo, A.—Toxicología.—Buenos Aires, (1946).
- (9).— Knudtson, K. P.—Am. J. Clin. Path., 33, 310, (1960).
- (10).— Roffo, A. H.—Bol. Inst. Med. exper. Buenos Aires, 20, 103, (1943).
- (11).— O. M. S.—Epidemiology of Cáncer of Lung: Report of Study Group. W. H. O. Technical Report Series núm. 192, Ginebra, 1960.
- (12).— Chapman, I. y Rodish, C. H.—Archiv. Pathol., 70, 133, 1960.
- (13).— Mc. Nally, W. D.—Am. J. Cancer, 16, 1502, (1932).
- (14).— Mandenhall, W. L. y Shreeve, K. E.—J. Pharm. exp. Therap., 60, 111 (1937).
- (15).— Mendenhall, W. L. y Shreeve, K. E.—J. Pharm. exp. Therap., 69, 295 (1940).
- (16).— Appleton, J. L. y Lehmer, E.—Dental Cosmos, 70, 111, (1928).
- (17).— Grollman, A.—J. Pharm. exp. Therap., 39, 313, (1930).
- (18).— Jarvinen, K. A. J. y Thomander, K.—Ann. Med. int. Fenniae, 48, 211 (1959).
- (19).— Maddock, W. G. y Coller, A. F.—Ann. Surg., 98, 70, (1933).
- (20).— Wright, I. S. y Moffat, W. M.—J. A. M. A., 103, 318, (1934).
- (21).— Goddar, V. R. y Voss, H.—J. Lab. and Clin. Med., 27, 787, (1942).
- (22).— Wilson, R. H., Mc. Naught, J. B. y De Eds, F.—J. Indust.—Hyg and Toxicol 20, 468, (1938).
- (23).— Lowe, C. R.—Brit. M. J., 2, 673, (1959).
- (24).— Jost, F. y Jochum, K.—Med. Klin., 54, 1049, (1959).