

TABACO Y LEUCEMIA

Patricia Mur Pastor

Departamento de Salud Comunitaria. Universidad de Alicante

Resumen

Algunos estudios epidemiológicos han indicado un mayor riesgo de padecer leucemia en fumadores, aunque la relación causal tabaco-leucemia ha sido juzgada como no concluyente, debido a la débil asociación encontrada, a la frecuente ausencia de relación dosis-respuesta y a la falta de consistencia a través de los estudios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de estos estudios no estaban diseñados específicamente para estudiar la relación tabaco-leucemia, y por tanto son muy limitados en cuanto a su capacidad para evaluar dicha hipótesis. El hecho de que el tabaco sea causa de cáncer en órganos que no están en contacto directo con el humo del tabaco y la presencia en el tabaco de benceno y compuestos radiactivos, sustancias leucemógenas para el hombre, dan alguna plausibilidad biológica a la posibilidad de que el tabaco pueda ser causa de leucemia. No obstante, al ser la etiología de la leucemia escasamente conocida, no puede descartarse que el pequeño exceso de riesgo detectado pueda estar confundido por algún factor no controlado.

Palabras clave: Tabaco. Leucemia. Cáncer.

TOBACCO AND LEUKEMIA

Summary

Although some epidemiological studies have published findings supporting the hypothesis that smokers are at a higher risk of developing leukemia, the causal relationship between tobacco and leukemia has not been considered conclusive due to the weak association found, to the lack of a dose-response relationship and to the inconsistencies found throughout the different studies. However, most of these studies were not specifically designed to establish the tobacco-leukemia relationship and therefore their capacity to evaluate this hypothesis is rather limited. This hypothesis could be supported by the fact that tobacco causes cancer in sites which are not in direct contact with tobacco smoke. Likewise, the presence of benzene and radioactive compounds would provide some biologic plausibility to the hypothesis that tobacco could be a cause of leukemia. However, since the etiology of leukemia is not well understood, the small excess risk detected may be confounded by some uncontrolled factor.

Key words: Tobacco. Leukemia. Cancer.

Introducción

Aunque el tabaco no está considerado como un factor de riesgo para la leucemia, algunos estudios han publicado aumentos del riesgo de padecer leucemia en fumadores¹. En general, los riesgos relativos obtenidos han sido mucho menores que los publicados para otros tipos de cáncer, asociados al consumo de tabaco, y ello puede ser la causa de la falta de interés prestada a la posible asociación tabaco-leucemia. Sin embargo, si esta asociación existe realmente, los casos de leucemia atribuibles al tabaco serían numerosos, ya que el hábito de fumar es muy prevalente. Austin y Cole, al revisar los estudios epidemiológicos que hacen referencia a la aparición de leucemia en fumadores², concluyen que los resulta-

dos de los estudios, tomados conjuntamente, sugieren la existencia de una asociación, al menos con algún subtipo histológico de leucemia. Hay que tener en cuenta, además, que el tabaco, tanto en su fase gaseosa como en las partículas, contiene pequeñas cantidades de distintos leucemógenos potenciales, tales como benceno, uretano, naftaleno, nitrosaminas y compuestos radiactivos.

Por otra parte, en estos últimos años numerosos estudios indican que la exposición pasiva al humo del tabaco puede ser también un factor de riesgo para el cáncer³, y probablemente no sólo para los cánceres clásicamente relacionados con el tabaco. El humo inhalado por los fumadores activos y los pasivos es diferente en su composición. Algunos productos están en mayor concentración en el humo ambiental

(corriente secundaria) que en el humo aspirado activamente por el fumador (corriente principal). Así, por ejemplo, la corriente secundaria contiene 52 veces más dimetilnitrosamina, 16 veces más naftaleno, 28 veces más metilnaftaleno, 3,4 veces más benzo(a)pireno y 5,6 veces más tolueno que la corriente principal³. Por tanto, muchos de los componentes de la corriente secundaria son carcinógenos conocidos, y podrían incrementar el riesgo de cáncer en localizaciones diferentes a las de los fumadores activos. Apoyando esta hipótesis y en relación al cáncer de pulmón, Wynder y Goodman⁴ observan que las lesiones cancerosas en los no fumadores suelen estar localizadas en la periferia del pulmón, y que ello podría ser debido a que las N-nitrosaminas y otros constituyentes del tabaco ambiental alcanzan porciones distales del

Correspondencia: Patricia Mur. Departamento de Salud Comunitaria. Facultad de Medicina. Apdo. 374. 03080 ALICANTE.
Este artículo fue recibido el 23 de julio de 1990 y fue aceptado, tras revisión, el 7 de enero de 1991.

pulmón. Además, las partículas de la corriente secundaria son 10 veces más pequeñas que las de la corriente principal, y tras la inhalación podrían también alcanzar espacios alveolares más distantes.

En los niños, el elevado pico de incidencia precoz de leucemia aguda⁵ ha llevado a postular que los factores de riesgo ambientales podrían actuar durante el período prenatal. Estudios realizados en el hombre han mostrado que los componentes del tabaco pueden alcanzar al feto a través de la placenta y que los tejidos fetales humanos son capaces de activar carcinógenos⁶. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la exposición intraútero de la madre al tabaco puede ser causa de la aparición posterior de cáncer. Por otra parte, algunos autores sugieren que las anomalías encontradas en los espermatozoides de los fumadores pueden reflejar alteraciones genéticas aparecidas en dichas células como consecuencia de la exposición al tabaco⁷, y que dicha alteración en la espermatogénesis podría también ser causa de la aparición de cáncer en los niños⁸.

El objetivo del presente trabajo es revisar de forma crítica la evidencia científica existente en torno a la relación causal tabaco-leucemia.

Resultados

1. Estudios realizados en niños

En 1971, y basándose en una población originalmente seleccionada para estudiar la mortalidad perinatal, Neutel y Buck⁹ evaluaron la influencia del consumo de tabaco de la madre durante el embarazo sobre la posterior aparición de cáncer en los niños. Realizaron un estudio de cohortes en Ontario y Gran Bretaña sobre 89.302 recién nacidos a los que siguieron hasta un máximo de 10 años, durante los cuales detectaron 97 cánceres. Obtuvieron un riesgo relativo (RR) de 1,3 (Intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,8-2,2) para el cáncer en los hijos de mujeres que fumaron durante el embarazo. Al analizar los distintos tipos de cáncer por separado, el

RR para la leucemia fue de 1,8 (basado tan sólo en 22 casos). Estos autores no obtuvieron relación dosis-respuesta; al contrario, la tendencia apareció invertida (mayor riesgo en el grupo de madres poco fumadoras).

Posteriores estudios exploratorios de casos y controles sobre la etiología del cáncer y/o la leucemia infantil han obtenido en su mayoría resultados negativos al estudiar el consumo de tabaco del padre o de la madre. En 1985, Van Steensel et al¹⁰ publicaron parte de los resultados de un estudio realizado en Holanda sobre 519 casos incidentes de leucemia aguda linfoblástica (LAL) y 507 controles emparejados a los casos por edad, sexo y lugar de residencia. Obtuvieron un RR de 1,0 (0,7-1,3) para la LAL en los hijos de mujeres que fumaron durante el embarazo, pero no aportaron ninguna información sobre el riesgo debido al consumo de tabaco del padre. En Suecia, Stjernfeldt et al¹¹ realizaron un estudio exploratorio de casos y controles sobre 305 niños con cáncer y 340 controles seleccionados entre niños diabéticos atendidos en los hospitales. El riesgo de padecer cáncer debido al consumo de tabaco de la madre durante el embarazo apareció aumentado y existía además una relación dosis-respuesta. Cuando consideraron solamente a la LAL, el RR fue de 2,1 (1,3-3,3) para los hijos de mujeres que fumaron más de 10 cigarrillos durante el embarazo, siendo la tendencia significativa. Por su parte, en 1988, Shu et al¹² publicaron los resultados de otro estudio exploratorio de casos y controles sobre leucemia infantil (309 casos incidentes y 618 controles comunitarios), realizado en Shanghai. Al analizar la información obtenida por entrevistas personales, el consumo de tabaco del padre no apareció como factor de riesgo, y no se pudo estudiar el riesgo debido al tabaco de la madre dado el pequeño número de madres fumadoras de su muestra. Por último, y buscando fundamentalmente factores de riesgo infecciosos, Nishi y Mikaye¹³ realizaron en Japón un estudio exploratorio sobre 63 casos de LAL tipo no-T y 126 controles comunitarios, y no encontraron asociación con el consumo de tabaco de la madre durante el embarazo.

2. Estudios realizados en adultos

Los resultados de los estudios que hacen referencia a la relación tabaco-leucemia en adultos son contradictorios. Dos importantes estudios de cohortes efectuados en EEUU con el fin de estudiar la relación entre consumo de tabaco y mortalidad¹⁴⁻¹⁶ han mostrado un exceso de mortalidad por leucemia del 50% en fumadores, con alguna evidencia de relación dosis-respuesta. Así, el estudio de la Sociedad Americana del Cáncer¹⁴ y el estudio de los Veteranos^{15,16} publicaron un RR en fumadores de 1,8 (1,4-2,4) y de 1,5 (1,1-1,9) respectivamente. Sin embargo, en el estudio de cohortes realizado por Doll y Peto entre médicos británicos¹⁷, la mortalidad por neoplasias hematopoyéticas y del sistema reticuloendotelial era menor entre los fumadores, con un RR = 0,7 (0,5-1,1). Así, la relación dosis-respuesta aparece invertida. Otros dos estudios prospectivos, uno de ellos realizado en California¹⁸ y el otro en Japón¹⁹, evaluaron también la asociación tabaco-leucemia y obtuvieron resultados opuestos, pero en ambos el número de efectivos fue muy pequeño. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de cohortes realizado en Suecia entre 25.000 hombres seguidos durante 26 años²⁰ para estudiar la relación entre tabaco y mortalidad por todas las causas, y no aparecía una asociación entre el consumo de tabaco y la mortalidad por neoplasias de los tejidos linfático y hematopoyético (el RR variaba entre 0,4 y 1,0 según la cantidad de tabaco fumado). En 1988, Kinlen y Rogot²¹ reanalizaron el estudio de los 248.000 veteranos, en el que, al cabo de 15 años, han aparecido 723 muertes por leucemia. El riesgo para la leucemia en fumadores fue de 1,5 (1,4-1,7) y la relación dosis-respuesta significativa con el número de cigarrillos/día. La asociación continuaba siendo positiva cuando se consideraron los diferentes tipos de leucemia por separado, y era más fuerte en el caso de las leucemias no linfoides: el riesgo para las leucemias monocítica y mielóide era de 1,7 (1,5-2,0).

Dos estudios de casos y controles publicados en EEUU en 1977 y 1978^{22,23}

sobre la relación entre el tabaco y distintos tipos de cáncer han sugerido la existencia de una asociación con la leucemia de tipo no linfóide. Williams y Horm²², a partir de la información obtenida sobre 7.518 casos incidentes de cáncer, estudiaron las leucemias clasificadas según el tipo citológico y el curso clínico, utilizando como controles diversos cánceres de localizaciones no relacionadas con el tabaco. Al analizar las leucemias mieloides agudas y crónicas, la relación dosis-respuesta con la cantidad de paquetes-año fue significativa, lo que no ocurría en el caso de las leucemias linfoides. Por su parte, Paffenbarger et al²³, a partir del seguimiento de 50.000 estudiantes durante 35 años, realizaron un estudio de casos y controles tomando como casos las muertes por leucemias, linfomas y melanomas. Obtuvieron un RR de 2,4 (1,1-5,3) para la leucemia mieloide en fumadores, siendo de 3,6 (1,1-11,4) en los fumadores de más de 10 cigarrillos al día; en cambio, para la leucemia linfóide los RRs fueron de 1,3 (0,5-3,2) en fumadores y de 2,7 (0,7-11,2) en grandes fumadores. En 1987, Severson²⁴ realizó un estudio sobre 114 casos de leucemia aguda no linfoblástica (LANL) y 133 controles seleccionados en las listas telefónicas, con el fin de estudiar el riesgo debido a la exposición a campos electromagnéticos. Al analizar la información obtenida por entrevistas personales, apareció un RR de 1,8 (1,0-3,2) para la leucemia aguda mieloblástica (LAM) en fumadores, existiendo además relación dosis-respuesta. Más recientemente, este mismo autor²⁵ ha revisado sus datos y ha publicado un riesgo de 2,1 (1,3-3,8) para la LANL, siendo la tendencia significativa para el número de años fumando, el número de cigarrillos/día y la cantidad de paquetes/año. Por su parte, en 1989, Brownson²⁶ seleccionó de un registro 909 leucemias y 3.636 controles con cánceres no relacionados con el tabaco, y al analizar el consumo de tabaco en el momento del diagnóstico, obtuvo un riesgo de 1,4 (1,1-1,9) para la LANL, aunque sin relación dosis-respuesta.

Por el contrario, en el estudio de casos y controles que Kabat et al realizaron en EEUU²⁷ no apareció aumento

del riesgo de leucemia debido al consumo de tabaco, ni al considerar todos los tipos de leucemia conjuntamente ni al analizarlos por separado. Pero hay que señalar que, a pesar de contar con un tamaño muestral considerable (562 casos de leucemia, 9.826 controles con cáncer y 9.342 controles hospitalarios sin cáncer) y de disponer de una buena información sobre la historia de consumo de tabaco, este trabajo estuvo sujeto a multitud de sesgos. El estudio, que se llevó a cabo en 29 hospitales universitarios, estaba diseñado inicialmente para estudiar cánceres relacionados con el tabaco, y las leucemias formaban parte del grupo de controles. Se escogía como control el primer cáncer admitido tras la admisión del caso, por lo que los casos de leucemia de que disponían eran prevalentes y no representativos de los existentes en esa zona durante ese período, además de ser de alto nivel socioeconómico. Por su parte, tampoco Oleske et al²⁸ encontraron asociación con el consumo de tabaco al realizar en Chicago un estudio exploratorio de casos y controles sobre 45 casos de leucemia de células peludas.

Durante estos últimos años, Sandler et al^{3,29,30} han publicado varios trabajos sobre la relación entre el tabaco y distintos tipos de cáncer, entre ellos la leucemia. En Carolina del Norte seleccionaron en un registro unos 500 casos incidentes de cáncer entre 15 y 59 años, que compararon a un número similar de controles escogidos entre los amigos o en las listas de números de teléfono. En 1985 publicaron el riesgo de aparición de cáncer en adultos debido a la exposición pasiva y precoz (antes de los 10 años) al tabaco de los padres²⁹, siendo el riesgo para la leucemia aguda debido a la exposición al tabaco del padre de 4,6 (0,6-34,2), y el riesgo debido a la exposición al tabaco de la madre, de 8,8 (2,0-40,0). En otra publicación³⁰, los autores presentaron un riesgo elevado para la leucemia y el linfoma en adultos debido a la exposición pasiva al humo del tabaco, dentro de la casa y en cualquier época de la vida (el RR para la leucemia y el linfoma iba de 2,5 a 6,8 según hubieran estado expuestos a una o varias personas fumadoras, siendo la tendencia significativa). En

otro trabajo, los autores publicaron el riesgo de padecer cáncer debido a la exposición pasiva al humo del tabaco en la vida adulta³; analizando conjuntamente al grupo de fumadores y no fumadores, el riesgo para tumores del tejido hematopoyético debido a la exposición pasiva al humo del tabaco fue de 1,3 (0,7-2,5).

3. Tipo de tabaco y leucemia

Se han publicado escasos trabajos sobre la posibilidad de que los distintos tipos de tabaco tengan diferente influencia en la producción de cáncer o de leucemia. Austin y Cole², ante los resultados contradictorios aparecidos en los estudios de cohortes británicos y norteamericanos, opinan que esta discrepancia puede ofrecer una oportunidad para identificar el leucemógeno presente en el tabaco, si tal agente existe; ambos investigadores postulaban que los cigarrillos norteamericanos podrían contener un leucemógeno que estuviese ausente en los cigarrillos británicos. Elson y Betts³¹ publicaron en 1981 un estudio ecológico en el que se comparaban internacionalmente las tasas de mortalidad por diversos cánceres relacionados con el tabaco (pulmón, cavidad oral, laringe, esófago, vejiga y estómago). Atribuyeron las variaciones observadas (tasas elevadas en los países del norte de Europa, intermedias en EEUU y bajas en Italia y Francia) a los procesos de curación del tabaco utilizados en los diferentes países, concluyendo que el tabaco secado con calor (rubio) tiene mayor capacidad carcinógena que el tabaco curado al aire (negro). Sin embargo, Vineis et al³² obtuvieron en Italia un aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los fumadores de tabaco negro, secado al aire (RR de 8,2 [2,5-26,4] en el grupo de edad de 50 a 59 años), aumento que no aparecía en los fumadores de tabaco rubio. Por su parte, Borland et al³³ analizaron diversas marcas de tabaco consumidas en Gran Bretaña, EEUU y Francia, y encontraron que la cantidad de óxido nítrico, precursor de las nitrosaminas, era superior en el tabaco negro francés, curado al aire, y en el tabaco norteamericano (mezcla de diferentes tabacos) que en el tabaco inglés, secado con calor.

Discusión

1. Estudios realizados en niños

El seguimiento de Neutel y Buck⁹ estaba centrado en la hipótesis de que la exposición transplacentaria de la madre al tabaco puede ser la causa de la aparición posterior de cáncer en los niños. El mayor problema con el que se enfrenta este estudio es su escaso tamaño muestral. Así, al estudiar la relación dosis-respuesta y al analizar los distintos tipos histológicos de cáncer por separado y los distintos grupos de edad, los autores no pueden establecer conclusiones a partir de sus resultados, dado el escaso número de efectivos en las distintas categorías. Por ello, y aunque sus resultados son negativos, no descartan que el tabaco pueda tener efecto sobre algún tipo de cáncer en particular o en algún grupo de edad.

A excepción del estudio realizado en Suecia, y sobre el que volveremos más adelante, los escasos estudios de casos y controles realizados en niños^{10,12,13} han obtenido resultados negativos. Apoyaría la ausencia de asociación el hecho de que sí, como suele ser habitual, existe un sesgo de publicación a favor de resultados positivos, puede esperarse que los datos que poseen otros autores y no han sido publicados serán, en principio, negativos. Efectivamente así sucede con los resultados presentados por dos grupos de autores cuando critican el estudio de Suecia^{35,36}.

Pero es importante tener en cuenta que la leucemia es una enfermedad de etiología mal conocida, y que los resultados sobre el tabaco proceden en su mayoría de estudios que exploran multitud de factores de riesgo. Ello supone deficiencias en la calidad de los datos recogidos y problemas de mala clasificación de la exposición, con el consiguiente sesgo hacia la nulidad. A ello se añade el que la hipótesis tabaco-leucemia suele ser de importancia secundaria, y por tanto planteada con escaso rigor y minuciosidad. En consecuencia, y de la misma forma que los autores consideran con prudencia las asociaciones positivas encontradas en

adultos y dudan en considerarlas como relaciones causales, los resultados negativos aparecidos en niños tampoco permiten descartar de forma convincente la existencia de una asociación.

En cuanto al estudio de los niños suecos¹¹, y a pesar de lo llamativo de la asociación encontrada, la probable existencia de un importante sesgo de selección como consecuencia del grupo control utilizado impide dar credibilidad a los resultados obtenidos; se añade además la posibilidad de que sean simplemente el producto de un error alfa debido al contraste de múltiples hipótesis.

Quedan algunos puntos de interés no comentados. En primer lugar, la escasa incidencia de la LAM en la infancia dificulta enormemente el estudio de este tipo de leucemia en niños. Y según se desprende de los resultados obtenidos en adultos, la LAM sería el tipo citológico más probablemente relacionado con el tabaco. En segundo lugar, cabe señalar la dificultad de distinguir el efecto transplacentario del efecto debido a la exposición pasiva del niño recién nacido o del pequeño al tabaco de la madre (problema que se repite con el padre: efecto por alteración de la espermatogénesis o por exposición pasiva). Por último, y estrechamente relacionado con el punto anterior, la relación dosis-respuesta se ha estudiado con el número de cigarrillos, lo cual es perfectamente lógico en el embarazo; pero si tenemos en cuenta la hipótesis siempre subyacente de exposición pasiva tras el nacimiento, tendría también interés estudiar el número de años que esos niños han estado expuestos al humo del tabaco.

2. Estudios realizados en adultos

Al revisar los estudios de cohortes, se observa que los de gran tamaño muestral, es decir, el de la Sociedad Americana del Cáncer¹⁴, con 311 muertes por leucemia, y el de los Veteranos, con 500^{15,16}, son los que muestran riesgos elevados, aunque sólo discretamente. Ninguno de ellos analiza los diferentes tipos de leucemia, y la relación dosis-respuesta se estudia con el número de cigarrillos/día. Cuando Kinlen

y Rogot reanalizan el estudio de Veteranos²¹, disponen ya de 723 muertes por leucemia, y el riesgo aparece aumentado para todos los tipos de leucemias. El inconveniente es que las leucemias están agrupadas según la CIE 7.^a revisión, con las imprecisiones que esta clasificación comporta en relación con estas enfermedades, y que hace que los resultados sean difícilmente interpretables y escasamente comparables con los de otros estudios que emplean clasificaciones más modernas. Así, 164 de sus leucemias están clasificadas como agudas, sin especificar si son mieloides o linfoides, y el resto son 195 linfáticas crónicas o no especificadas, 301 monocíticas de cualquier tipo y mieloides crónicas o no especificadas, y 63 otras y no especificadas.

El resto de los estudios de cohortes ha dado resultados negativos o poco concluyentes: en el estudio de Doll y Peto¹⁷ hay 152 muertes por neoplasias hematopoyéticas y del SRE, de las cuales, según señalan Kinlen y Rogot²¹, tan sólo 43 eran leucemias. Los otros dos estudios de cohortes^{18,19}, con 30 y 33 muertes por leucemia respectivamente, son poco valorables en cuanto a su capacidad para rechazar o aceptar la hipótesis, y en el estudio de cohortes sueco²⁰, tan sólo hay 139 muertes por neoplasias del tejido linfático y hematopoyético.

Los estudios de casos y controles realizados en adultos sí sugieren, tomados en su conjunto, la existencia de una asociación entre el consumo de tabaco y la leucemia de tipo mieloides. Aunque tampoco ninguno de ellos estaba diseñado para estudiar específicamente la relación tabaco-leucemia, el de Williams y Horm²² estudiaba la relación entre el tabaco y los distintos tipos de cáncer, por lo que habría que esperar datos fiables en relación con las variables de consumo de tabaco. Sin embargo, Paffenbarger et al²³ estudiaban muchos factores de riesgo, fundamentalmente infecciosos. Ambos estudios obtienen aumento de riesgos para las leucemias de tipo mieloides; el primero de ellos clasifica las leucemias según tipo citológico y cronicidad, y el segundo de acuerdo con la CIE 7.^a revisión. Por otro lado, Williams y Horm son los

primeros en introducir la duración del consumo (paquetes-año) en el estudio de la relación dosis-respuesta.

A pesar de ser el resultado de una hipótesis secundaria, y de ser considerada con extrema prudencia por el autor, la asociación encontrada por Severson entre la LANL y el consumo de tabaco^{24,25} apoya la hipótesis de que el tabaco pueda ser un factor de riesgo para la leucemia de tipo mielóide, dada la magnitud del RR obtenido y las características de la relación dosis-respuesta. Asumiendo que el tabaco está causalmente relacionado con la leucemia, y utilizando los datos de su estudio, Severson calcula un riesgo atribuible poblacional del 31,1%. Es decir, casi uno de cada tres casos de LAM pueden ser debidos al tabaco si se acepta una relación causal.

Es posible que el estudio de Sandler et al^{3,29,30} haya sido demasiado ambicioso en cuanto a la complejidad y diversidad de las definiciones de exposición empleadas. A partir de un número no demasiado grande de casos y de controles, se estudian numerosas hipótesis sobre la relación entre diversos tipos de cáncer y distintas definiciones de exposición pasiva al humo del tabaco; existen además problemas de validez en las medidas utilizadas para las diferentes exposiciones. Por otra parte, y dependiendo del tipo de exposición estudiada, la leucemia aparece analizada como leucemia aguda²⁹ o formando parte del grupo leucemia-linfoma³⁰, pero en ningún momento se estudia según el tipo citológico.

3. Tipo de tabaco y leucemia

Por último, y dado que en nuestro país ha coexistido durante bastante tiempo el consumo de tabaco negro y rubio, resulta interesante la hipótesis de Austin y Cole² sobre la posibilidad de que el efecto leucemógeno, si existe, pueda ser diferente según el tipo de tabaco fumado. En este caso, si que los resultados son contradictorios, aunque los estudios no son en absoluto comparables. Resumiendo, Austin y Cole², a partir de la revisión de los estudios existentes, postulan la presencia de un leucemógeno en el tabaco norteamer-

icano, ausente en el tabaco inglés. Elson y Betts³¹, al comparar internacionalmente las tasas de mortalidad por cánceres relacionados con el tabaco, concluyen que el tabaco inglés es más carcinógeno que el norteamericano, y este último más carcinógeno que el francés. Vineis et al³², en su estudio de casos y controles, encuentran que el tabaco negro italiano es más carcinógeno para la vejiga que el tabaco rubio. Y por último, Borland et al³³, cuando analizan la cantidad de óxido nítrico en el tabaco, encuentran que el tabaco negro francés genera más nitrosaminas que el norteamericano, y éste más nitrosaminas que el inglés.

Conclusión

Austin y Cole^{2,34} concluyen que la evidencia epidemiológica apoya la inferencia de que el tabaco es un factor de riesgo para la leucemia, especialmente para la LAM. Insisten, sin embargo, en que los datos son equívocos, recomiendan futuros estudios epidemiológicos y justifican el que los autores se muestren reticentes en el momento de aceptar la asociación como causal. Aprovechan estas contradicciones para poner de manifiesto las dificultades que tiene la epidemiología para decidir sobre una relación causal en los casos en los que el exceso de riesgo es pequeño. Así, desde una perspectiva de salud pública, un 50% de exceso de leucemia atribuible a una exposición común es inaceptable y, sin embargo, desde una perspectiva epidemiológica, un exceso tan pequeño puede ser debido a la presencia de factores de confusión. Pero como las causas de la leucemia son prácticamente desconocidas, es difícil evaluar dicha confusión, y además es posible que la sospecha de asociación indirecta esté aumentada por nuestra ignorancia de la etiología de la enfermedad. Por ello consideran que, a no ser que se encuentre un mecanismo biológico plausible, es poco probable que un exceso de leucemia del 50% entre fumadores sea ampliamente aceptado como causal.

Por tanto, los próximos trabajos deberán ir encaminados a evaluar especí-

ficamente la relación entre el consumo de tabaco y la aparición de leucemia, estableciendo hipótesis causales muy cuidadosas, ya que el aumento del riesgo que se espera obtener es muy pequeño. Para ello será necesario disponer de un número suficiente de casos para cada uno de los tipos citológicos, y recoger una información muy detallada sobre el consumo de tabaco, enfocada a las definiciones de exposición que se vayan a considerar, evitando en todo momento deficiencias en la recogida de datos o errores en la clasificación de la exposición que pudieran sesgar los resultados hacia la nulidad. Habrá que contar con medidas válidas de exposición activa, pasiva (y transplacentaria), puntual y acumulativa, con los datos necesarios para estudiar la relación dosis-respuesta de acuerdo con la cantidad y, sobre todo, con el tiempo de exposición, sin olvidar el estudio de posibles diferencias de efecto según el tipo de tabaco fumado. Porque hay que tener en cuenta que, si la relación entre tabaco y leucemia es causal, la elevada prevalencia del hábito de fumar en nuestra población haría que un número considerable de casos de leucemia pudieran ser atribuidos al tabaco. Y en el caso de las leucemias, enfermedades de etiología prácticamente desconocida, sería muy importante poder considerar como evitable un determinado número de casos en la población, aunque este número fuera pequeño.

Bibliografía

1. Sandler DP, Collman GW. Cytogenetic and environmental factors in the etiology of the acute leukemias in adults. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1.017-32.
2. Austin H, Cole P. Cigarette smoking and leukemia. *J Chron Dis* 1986; 39: 417-21.
3. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ. Passive smoking in adulthood and cancer risk. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 37-48.
4. Wynder EL, Goodman MT. Smoking and lung cancer: some unresolved issues. *Epidemiologic Rev* 1983; 5: 177-207.
5. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiologic Rev* 1985; 7: 22-48.
6. Everson RB. Individuals transplacentally exposed to maternal smoking may be at increased cancer risk in adult life. *Lancet* 1980; 19: 123-7.
7. Evans HJ, Fletcher J, Torrance M, Hargreave TB. Sperm abnormalities and cigarette smoking. *Lancet* 1981; 21: 627-9.
8. Gruffermann S, Delzell ES, Maile MC, Michal-

- poulos G. Parent's cigarette smoking and childhood cancer. *Med Hypotheses* 1983; 12: 17-20.
9. Neutel CI, Buck C. Effect of smoking during pregnancy on the risk on cancer in children. *J Natl Cancer Inst* 1971; 47: 59-63.
10. Van Steensel-Moll H, Valkenbourg HA, Vanderbroucke JP, Van Zanen GE. Are maternal fertility problems related to leukemia? *Int J Epidemiol* 1985; 14: 555-60.
11. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; 14: 1.350-2.
12. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, et al. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988; 62: 635-44.
13. Nishi M, Miyake H. A case-control study of non T-cell acute lymphoblastic leukemia in children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 352-5.
14. Hammond EC. Smoking in relation to death rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19: 127-204.
15. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. Veterans. Report of 8.5 years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr* 1966; 19: 1-125.
16. Rogot E, Murray JL. Smoking and causes of death among U.S. Veterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 1980; 95: 213-22.
17. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1.525-36.
18. Weir JM, Dum JE. Smoking and mortality: a prospective study. *Cancer* 1970; 25: 105-12.
19. Hiramaya T. Prospective studies on cancer epidemiology based on census population in Japan. In: Bucalossi P, Veronesi U, Cascinelli N (dirs), *Cancer epidemiology: environmental factors*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1975: 26-36. (Proceedings of XI International Cancer Congress, Florence. Vol. 3).
20. Carstensen JM, Pershagen G, Eklund G. Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 year's observation of 25.000 Swedish men. *J Epidemiol Community Health* 1987; 41: 166-72.
21. Kinlen LJ, Rogot E. Leukemia and smoking habits among United States veterans. *Br Med J* 1988; 297: 657-9.
22. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 525-47.
23. Paffenbarger RS, Wing AL, Hyde RT. Characteristics in youth predictive of adult-onset malignant lymphomas, melanomas and leukemias: Brief Communications. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60: 89-92.
24. Severson RK. Cigarette smoking and leukemia. *Cancer* 1987; 60: 141-4.
25. Severson R, Heuser L, Davis S, Daling J, Thomas D. Cigarette smoking and leukemia. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 841.
26. Brownson RC. Cigarette smoking and risk of leukemia. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1.025-6.
27. Kabat GC, Augustine A, Hebert JR. Smoking and adult leukemia: a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 907-14.
28. Oleske D, Golomb HM, Farber MD, Levy PS. A case-control inquiry into the etiology of hairy cell leukemia. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 675-83.
29. Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ, Browder JP. Cancer risk adulthood from early life exposure to parents smoking. *Am J Public Health* 1985; 75: 487-92.
30. Sandler DP, Wilcox AJ, Everson RB. Cumulative effects of lifetime passive smoking on cancer risk. *Lancet* 1985; 9: 312-5.
31. Elson LA, Betts TE. Deaths rates from cancer of the respiratory and oral tracts in different countries, in relation to the types of tobacco smoked. *Europ J Cancer* 1981; 17: 109-13.
32. Vineis P, Esteve J, Terracini B. Bladder cancer and smoking in males: types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. *Int J Cancer* 1984; 34: 165-70.
33. Borland C, Higenbottam T. Nitric oxide yields of contemporary UK, US and French cigarettes. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 31-4.
34. Austin H, Cole P. Cigarette smoking and the risk of leukemia. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1.027-8.
35. McKinney PA, Stiller CA. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. (Letter). *Lancet* 1986; 30: 519.
36. Buckley JD, Hobbie WL, Ruccione K, Sather HN, Woods WG, Hammond GD. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. (Letter). *Lancet* 1986; 30: 519-20.

