

ROL DEL TABAQUISMO EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

SMOKING ROLE IN GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK

DR. FERNANDO LANAS Z. MSc (1), KINE. PAMELA SERÓN S. MSc (1).

1. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y CENTRO DE EXCELENCIA CIGES. UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA. TEMUCO, CHILE.

Email: flanas@ufro.cl

RESUMEN

En Chile, la prevalencia de tabaquismo en mayores de 15 años es 40,6%. El tabaquismo activo y pasivo provoca enfermedad cardiovascular como consecuencia del efecto del monóxido de carbono y nicotina a través de inducción de un estado de hipercoagulación, aumento del trabajo cardíaco, vasoconstricción coronaria, liberación de catecolaminas, alteración del metabolismo de los lípidos y alteración de la función endotelial.

Se estima que en el mundo mueren 5.4 millones de personas prematuramente al año debido al uso de tabaco y subirá a 10 millones para el 2025. En Chile más de 41 personas mueren cada día por enfermedades asociadas al tabaco y el gasto anual en estas enfermedades es US\$ 1.100 millones. Al analizar los datos chilenos del estudio INTERHEART el tabaco fue el factor de riesgo más importante, con un 42% (95%IC 33.2-51.4%) de los infartos atribuibles al hábito de fumar, lo que se explica por las altas tasas de consumo. Hay una importante reducción de riesgo al dejar de fumar.

Palabras clave: Infarto al miocardio, tabaco, factor de riesgo.

SUMMARY

In Chile, the prevalence of smoking in older than 15 years old is 40.6%. Active and passive smoking produces cardiovascular disease due to effect of carbon monoxide and nicotine, though the induction of an increased coagulation and cardiac work, coronary artery constriction, catecholamine releases, abnormal lipid metabolism and endothelial dysfunction. It is estimated that 5.4 million people died each year

prematurely worldwide due to tobacco use and this will rise to 10 million in year 2025. In Chile more than 41 persons died each day for diseases associated with tobacco, and the smoking associated diseases expenses are US 1.100 million a year. When Chilean data of the INTERHEART study is analyzed, smoking was the most important risk factor for myocardial infarction, with 42% (95%IC 33.2-51.4%) of the infarctions attributable to smoking, and this can be explained by the high tobacco consumption rate in the Chilean population. An important risk reduction is observed when smoking stops.

Key words: Myocardial infarction, smoking, risk factors.

INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Se considera que la planta del tabaco (figura 1) se originó en América Latina, en la zona andina entre Perú y Ecuador y su uso se encontraba extendido en todo el continente al momento de la llegada de Colón. Bartolomé de las Casas describe en 1527 el consumo de tabaco en rollos hechos de hojas, encendido, que se aspiraba. Por órdenes de Felipe II fueron llevadas semillas de tabaco a España y fueron plantadas cerca de Toledo, en un lugar llamado Cigarrales, de donde se supone viene el nombre de cigarro. Su consumo se extendió en Europa por obra de Jean Nicot de Villemain, embajador francés en Portugal, en cuyo honor Linneo llama a la planta del tabaco *Nicotiana tabacum* en 1753. El tabaco no constituyó un problema de salud masivo hasta la Revolución Industrial, momento en el que comenzó la producción masiva. Las primeras evidencias sólidas del efecto nocivo en salud fueron los trabajos de Doll, primero en cáncer pulmonar y en 1954 sobre infarto del miocardio (1).

**FIGURA 1. PLANTA DEL TABACO
(NICOTIANA TABACUM)****2. HÁBITO DE FUMAR EN CHILE Y EL MUNDO**

El tabaquismo es un problema frecuente en el mundo. Actualmente este hábito ha disminuido en los países de altos ingresos en la medida que se han implementado intervenciones a nivel de políticas públicas, mientras que ha aumentado en los países de medianos y bajos ingresos, estimándose que el 82% de los fumadores activos viven en estos países (2).

En Latinoamérica, Chile muestra las prevalencias más elevadas de tabaquismo, reportándose en el estudio CARMELA un 45,4% de fumadores actuales en la ciudad de Santiago -en contraste con el 22, 2% de Bogotá, 38,6% de Buenos Aires y 26,6% de Lima- (2) (Tabla 1). El estudio PLATINO igualmente muestra elevadas prevalencias de tabaquismo en Santiago de Chile siendo de un 42,6% para hombres y 35,9% para mujeres, en comparación con el 30,2%, 38,3% y 33, 3% para hombres y 19%, 16,6% y 24,5% para mujeres en Sao Paulo, Ciudad de México y Montevideo respectivamente (3). Por su parte la Encuesta Nacional de Salud reporta una prevalencia de tabaquismo en mayores de 15 años de 40,6%, siendo mayor en hombres (44,2 %) que en mujeres (37,1%) con una clara relación de la prevalencia con el nivel educacional (nivel educacional bajo 25,6%, medio 41,3% y alto 50,3%) y la edad (15-24 años 45,5%; 25-44 años 49,4%; 45-64 años 35,7%; >65 años 13,2%) (4).

Otro dato a destacar es la edad de iniciación al hábito tabáquico, siendo en Chile uno de los más tempranos en Latinoamérica, con

TABLA 1. PREVALENCIA DE TABAQUISMO EN CHILE EN DIFERENTES ESTUDIOS

ESTUDIO (ref)	AÑO	POBLACIÓN	PREVALENCIA GENERAL (%)	PREVALENCIA EN HOMBRES (%)	PREVALENCIA EN MUJERES (%)
Champagne 2010 (CARMELA) (2)	2003-2005	1655 adultos de Santiago entre 25 y 64 años	45,4	47,7	43,3
Menezes 2009 (PLATINO) (3)	2003-2004	1476 adultos de Santiago >40 años	38,5	42,6	35,9
Encuesta Nacional de Salud (4)	2009-2010	5412 mayores de 15 años	40,6	44,2	37,1
Page 2011 (5)	2003-2007	13363 niños de regiones V, VIII y Metropolitana entre 13 y 15 años	26,7	23,9	29,7
Bello 2004 (6)	2001	20848 trabajadores del MINSAL	40,7	43	39,6
Lanas 2003 (7)	1996-2001	2219 trabajadores de Santiago	NR	43,5	48,9
Kim 2007 (8)	1999-2000	1296 adultos de Santiago > 60 años	13,3	19,3	9,4
Sapag 2010 (9)	2005	781 participantes de distritos más pobres de Santiago > 18 años	43,9	48,8	41,8

edad de inicio promedio de 15.1 años en comparación con el inicio más tardío, a los 22,6 años, reportado en la ciudad de México (2). Esta tendencia a fumar desde la niñez se refuerza en otro estudio realizado en adolescentes entre 13 y 15 años de distintos países del mundo, donde se muestra en Chile prevalencias entre 23% (VIII Región) y 32% (Santiago) en comparación con las mostradas en Colombia de 11,3% (Bucaramanga) a 25,1% (Manizales) o las de Argentina de 21% (5).

Es interesante mencionar que el nivel de conocimiento de los daños que produce el tabaco parece no impactar los niveles de consumo, así queda demostrado por un estudio realizado en más de 20.000 trabajadores de distintos Servicios de Salud de Chile, donde la prevalencia de tabaquismo es de 40,7%, similar a la de la población general (6).

3. MECANISMOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR POR TABACO

El humo del tabaco es una mezcla que contiene aproximadamente 5.000 sustancias químicas (10) que constituyen la fuente más importante de exposición química tóxica y enfermedad mediada por agentes químicos en humanos (11).

Las dos moléculas más directamente relacionadas con la aparición de las complicaciones circulatorias son el monóxido de carbono (CO) y la nicotina (12).

Monóxido de Carbono (CO)

El CO, es un gas incoloro, inodoro, insípido y no irritante que proviene de la combustión incompleta de materias carbonosas. Su efecto tóxico se debe a su capacidad para unirse a la hemoglobina en sangre, formando carboxihemoglobina, que en el fumador en promedio es cercana a 5%, pero puede llegar a ser un 15%, en comparación a niveles entre 0,5 a 2% en el no fumador. La carboxihemoglobina, al desplazar al oxígeno, reduce el oxígeno transportado por la hemoglobina, provocando hipoxemia. Esta hipoxemia puede dañar los sistemas enzimáticos de respiración celular, reducir el umbral de fibrilación ventricular, tiene un efecto inotrópico negativo y favorece el desarrollo de placas ateroscleróticas precoces por lesión y disfunción endotelial (12).

Nicotina

La nicotina, es una amina terciaria que se absorbe rápidamente cuando alcanza la vía aérea pequeña y alvéolos. En la circulación sistémica tiene una vida media de 1 a 4 horas, alcanzando concentraciones elevadas y estimulando receptores nicotínicos del cerebro en aproximadamente 10-20 segundos (12). La nicotina ejerce sus efectos sobre el aparato cardiovascular actuando en diferentes niveles:

- a) Inducción de un estado de hipercoagulación,
- b) aumento del trabajo cardíaco,
- c) vasoconstricción coronaria,
- d) liberación de catecolaminas,
- e) alteración del metabolismo de los lípidos,
- f) alteración de la función endotelial.

Los estudios epidemiológicos muestran que los fumadores aumentan fundamentalmente su riesgo de infarto del miocardio y muerte súbita más que la angina crónica estable, lo que es consistente con un aumento del riesgo de trombosis. La nicotina estimula a los ganglios autonómicos y a la unión neuromuscular, activando el sistema nervioso simpático a través de la médula adrenal, con liberación de catecolaminas. Los efectos hemodinámicos de fumar un cigarrillo incluyen el aumento de la frecuencia cardíaca en 10 a 15 latidos/ minuto y de la presión arterial en 5 a 10 mmHg, como consecuencia aumenta el consumo de oxígeno miocárdico; efectos que son más intensos en los primeros 5 minutos de empezar a fumar, persistiendo este efecto por lo menos 30 minutos más. Se observan alteraciones de la contractilidad ventricular y de la función diastólica. Las arterias coronarias pueden presentar vasoconstricción, aumento del tono vascular y de la resistencia coronaria por estimulación de los receptores α , con disminución del flujo coronario.

La nicotina altera la función de membrana plaquetaria y estimula el sistema nervioso simpático, aumentando la producción de catecolaminas, por ambos mecanismos favorece la agregación de las plaquetas. Además produce aumento de la trombina y fibrinógeno, los que aumentan el riesgo de fenómenos trombóticos, fenómenos que son reversibles al dejar de fumar.

El hábito de fumar se asocia a niveles más elevados de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol total, colesterol LDL y VLDL, con reducción de colesterol HDL constituyendo un perfil lipídico más aterogénico. Además la nicotina, al aumentar la actividad del sistema simpático, favorece la oxidación de las moléculas de LDL, que son un elemento fundamental para el desarrollo de las placas de aterosclerosis. En la actualidad se considera a la aterosclerosis como una condición de inflamación crónica progresiva, que incluye lipoproteínas, macrófagos, células T y células de la pared arterial. Se piensa que el daño inicial es debido a injuria de células endoteliales mediado por estrés oxidativo que también influye en la progresión de la aterosclerosis. El consumo de tabaco induce una menor síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina, incrementándose la vasoconstricción generada por la endotelina 1, todo esto lleva a la disfunción endotelial, que es la primera manifestación de enfermedad vascular. La disfunción endotelial favorece el depósito de colesterol LDL y la vasoconstricción y posteriormente el desarrollo de placas ateroscleróticas (12).

4. RIESGO ASOCIADO A FUMAR

El tabaquismo es uno de los más importantes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y es la principal causa de enfermedad y muerte evitable en la mayoría de los países. De acuerdo a la OMS se estima que en el mundo mueren 5.4 millones de personas prematuramente al año debido al uso de tabaco (13) y si se mantiene la tendencia de los últimos años subirá a 10 millones por el año 2025 (14, 15). Aparte de la mortalidad cardiovascular el hábito de fumar se asocia a enfermedad pulmonar obstructiva crónica

y cáncer, especialmente pulmonar. Aproximadamente el 50% de los fumadores puede morir por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco. Además, la mitad de ellos tiene mayor probabilidad de fallecer a mediana edad.

La probabilidad de desarrollar eventos coronarios agudos se relaciona directamente con el número de cigarrillos consumidos diariamente y con la cantidad de años desde que inició la adicción tabáquica. En los hombres fumadores el infarto agudo de miocardio puede aparecer en promedio una década antes en relación con los no fumadores y si el consumo es mayor de 20 cigarrillos por día, puede anticiparse aproximadamente 20 años (16). Las mujeres no fumadoras desarrollan un primer evento coronario casi 10 años después que los hombres; en cambio, las fumadoras pueden desarrollar un IAM a edades similares que los varones. Entre las mujeres fumadoras, las que reciben anticonceptivos orales, tienen un riesgo elevado de presentar eventos coronarios.

En Chile, más de 41 personas mueren cada día por enfermedades asociadas al tabaco: 1 chileno cada media hora (MINSAL) y el gasto en enfermedades asociadas a tabaquismo es de US\$ 1.100 millones al año, de un presupuesto total para Chile de US\$ 6.000 millones: 18.3% (17). El porcentaje de muertes atribuibles al tabaco y las enfermedades causales se muestran en la Figura 2.

Consumo liviano e intermitente de tabaco

Existe una creencia generalizada, basada parcialmente en un hecho verdadero que es la relación entre intensidad del tabaquismo y riesgo, que el consumo liviano e intermitente de tabaco es seguro. Sin embargo una

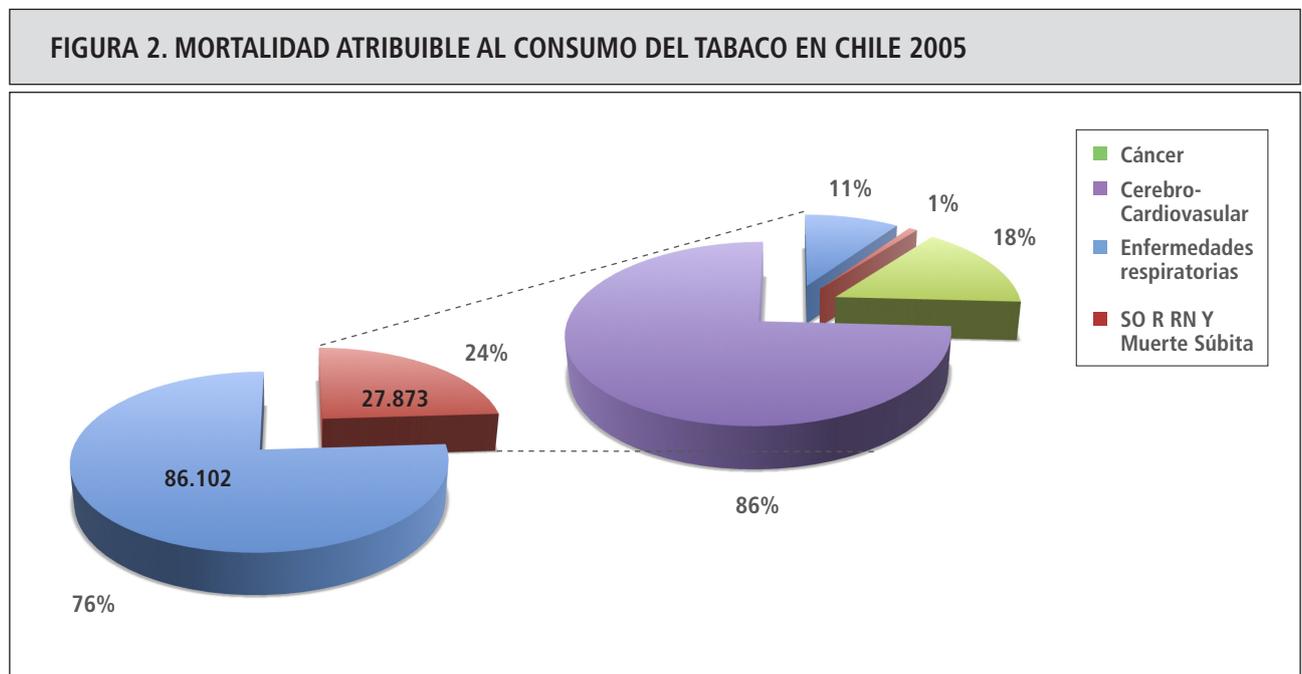
revisión del tema demuestra que la mortalidad en hombres que fuman en forma intermitente está aumentada en un 60% en comparación a no fumadores ("odds ratio" 1.6; 95% IC 1.3 - 2.1). Ente las mujeres el consumo liviano de tabaco produce una pérdida de 4 a 6 años de vida (18). Un estudio reciente de fumadores de 1 a 4 cigarrillos al día encontró un riesgo relativo de muerte de 1.6 (95% IC 1.3-1,9) en hombres y 1.5 (95% CI, 1.2 - 1.8) en mujeres.

Fumadores pasivos

Se considera que los fumadores pasivos tienen un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 30%. En un estudio se observó una progresión mayor de la aterosclerosis en los fumadores activos (50% de incremento), y en los fumadores pasivos (20% de incremento) en relación con los no fumadores. Los efectos pro-aterogénicos y alteraciones funcionales del endotelio que se han encontrado en fumadores activos también se observan en los fumadores pasivos. El efecto del humo de tabaco en no fumadores, en exposiciones de minutos a pocas horas, provoca alteraciones en la función plaquetaria y endotelial, estrés oxidativo, inflamación y cambios en la frecuencia cardíaca que llegan al 80 o 90% de lo observado en forma crónica en fumadores (19).

Riesgo de accidente vascular cerebral

Existe evidencia de la relación existente entre el consumo de tabaco y el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. Ya Shinton y Beevers en 1989, publicaron un metanálisis donde mostraban un riesgo mayor entre los fumadores de presentar un ACV (IC 95%) o hemorragia subaracnoidea (IC 95%) (20). Haheim y col en un estudio prospectivo a 18



Fuente: Minsal. www.minsal.cl

TABLA 2. RIESGO ATRIBUIBLE POBLACIONAL EN CHILE, AMÉRICA LATINA Y EL ESTUDIO INTEHEART TOTAL, EXCLUYENDO AMÉRICA LATINA Y SU "ODDS RATIO" E INTERVALO DE CONFIANZA DE 95%

FACTOR DE RIESGO	RAP (95%IC)		
	CHILE	América Latina	IH-Resto
ApoB/ApoA1 *	35.2 (18.9-5.8)	40.8 (30.3 -52.2)	44.2 (41.3 -47.1)
Tabaco †	42 (33.2-51.4)	38.4 (32.8 -44.4)	35.3 (33.3 -37.4)
Hipertensión Arterial	32 (24.5-40.8)	32.9 (28.7 -37.5)	22.0 (20.7 -23.4)
Diabetes mellitus	10.8 (6.1-18.3)	12.9 (10.3 -16.1)	12.2 (11.3 -13.1)
Relación cintura-cadera*	16.6 (2.4-61.2)	45.8 (35.8 -56.2)	30.2 (27.4 -33.2)
Depresión	-2.2 (-13- 8.7)	4.7 (1.4 -13.9)	8.4 (7.3 ,-9.7)
Estrés Permanente ‡	12.0 (2.3-44.1)	28.1 (18.5 -40.3)	7.8 (4.6 -13.1)
Ejercicio Regular	14.7 (2.6-52.3)	28.0 (17.7 -41.3)	24.8 (20.6 -29.6)
Alcohol	-16 (-50-18.4)	-3.2 (-18 -11.7)	16.3 (12.7 -20.6)
Frutas y/o verduras diariamente	12.1 (6.1-18.1)	6.9 (3.35-10.5)	4.1 (2.9-5.3)

Tomado de Lanas F Chile. Rev Med Chil. 2008;136:555-60

IH-Resto: Individuos en el estudio INTERHEART excluyendo América Latina.

AL: América Latina

* 1st vs. 3rd tercil

† Nunca vs. Actuales y ex fumadores

‡ Nunca vs. permanente

El RAP para ejercicio y consumo de frutas y/o verduras diariamente se calcula para el grupo sin ese factor

años de seguimiento, también observó un incremento del riesgo de presentar un ACV de 4.1 veces entre los fumadores (21). Bonita comprobó en fumadores de sexo masculino un riesgo incrementado de desarrollar una hemorragia subaracnoidea de 3 veces superior y entre las mujeres fumadoras de 4.7 veces más (22). Colditz y col, observaron que el riesgo de presentar hemorragia subaracnoidea entre las mujeres fumadoras de más de 25 cigarrillos por día fue nueve veces superior (R.R. 9.8; IC 95% 5.3-17.9) (23).

Riesgo atribuible poblacional del tabaco en enfermedades cardiovasculares

El riesgo atribuible poblacional (RAP) de un determinado factor de riesgo corresponde a la proporción de eventos que ocurren en una población, atribuible a un determinado factor de riesgo, por ejemplo el porcentaje de los infartos del miocardio que ocurren en Chile atribuibles al hábito de fumar. También se ha definido el RAP como la proporción de eventos que no ocurriría si un determinado factor no existiera. El riesgo atribuible poblacional depende de la prevalencia del factor de riesgo y del riesgo asociado a este factor (medido como riesgo relativo o

"Odds ratio"), de modo que mientras más elevada sea la prevalencia de un factor de riesgo y más elevado el riesgo de enfermedad en quienes tienen ese factor, mayor será el RAP.

El riesgo asociado a fumar depende de la cantidad que se fume y la duración del hábito. En el estudio INTERHEART el OR asociado a fumar fue 2.93, y llegó a 9.16 en quienes fumaban más de 40 cigarrillos al día, pero aun en quienes fumaban entre 1 y 5 cigarrillos al día hubo un mayor riesgo de 38%. El tabaco fue responsable de 37% del riesgo atribuible poblacional de IAM en el estudio INTERHEART a nivel mundial (24), también en los fumadores pasivos hubo un mayor riesgo de un 13% de IAM. Al analizar los datos de América Latina encontramos que el factor de riesgo más importante a nivel poblacional en la región es la obesidad abdominal, ocupando el tabaco el tercer lugar, con un 38.4 % del RAP de infarto del miocardio para la región (25). En cambio al analizar los datos chilenos del estudio INTERHEART el consumo de tabaco fue el factor más importante, con un 42% (95% IC 33.2-51.4%) de los infartos atribuibles al hábito de fumar, lo que se explica por las altas tasas de consumo de tabaco en Chile (26) (Tabla 2).

5. BENEFICIO DE LA CESACIÓN DEL HÁBITO DE FUMAR

Existe amplia evidencia que la cesación del consumo de tabaco tiene efectos beneficiosos en la salud, con una significativa reducción de la morbimortalidad cardiovascular, tanto por enfermedad coronaria, como vascular cerebral o periférica (27), por eso se considera que una de las intervenciones más costo efectivas es recomendar a los pacientes y ayudarlos a que dejen de fumar. Las alteraciones que provoca el uso del tabaco se corrigen luego de suspenderlo. La presión arterial desciende al igual que la frecuencia cardíaca, hay aumento del HDL, mejoría de la tolerancia a la glucosa, descenso de los niveles de tromboxano. En conjunto todos estos cambios reducen el riesgo de eventos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular excesivo de muerte en los fumadores cae rápidamente luego de

dejar de fumar, llegando a la mitad luego de 1 año y continúa disminuyendo por los siguientes 10 a 15 años. El beneficio logrado es mayor cuando el tiempo de consumo y la cantidad de cigarrillos al día es menor. (28).

Como conclusión puede decirse que el consumo de tabaco es la principal causa evitable de morbilidad y mortalidad en el mundo, es un factor de riesgo importante para enfermedad coronaria y cerebrovascular, entre otras condiciones mórbidas significativas. El monóxido de carbono y la nicotina son las moléculas más importantes en el proceso patogénico. El riesgo afecta no solo a quien fuma sino también a los expuestos en forma pasiva. La cesación de tabaquismo genera beneficios importantes en salud en forma precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954 Jun 26;1(4877):1451-5.
- Champagne B, Sebrie E, Schargrodsky H, Pramparo P, Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. *Tobacco Control* 2010;19:45.
- Menezes A, Lopez M, Hallal P, Muiño A, Perez-Padilla R, Jardim J, et al. Prevalence of smoking and incidence of initiation in the Latin American adult population: the PLATINO study. *BMC Public Health* 2009, 9:151.
- Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud. 2009-10 (www.minsal.cl).
- Page R, Danielson M. Multi-country, cross-national comparison of youth tobacco use: Findings from Global School-based Health Surveys. *Addictive Behaviors* 36(2011); 470-78.
- Bello S, Soto M, Michalland S, Salinas J. Encuesta nacional de tabaquismo en funcionarios de salud. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 223-232.
- Lanas F, Del Solar http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000200001&lng=es&nrm=iso&tlang=es - b J, Maldonado M, Guerrero M, Espinoza F. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en una población de empleados chilenos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 129-134.
- Kim S, De La Rosa M, Rice C, Delva J. Prevalence of Smoking and Drinking Among Older Adults in Seven Urban Cities in Latin America and the Caribbean. *Substance Use & Misuse*, 41:1455-1475.
- Sapag J, Poblete F, Eicher C, Aracena M, Caneo C, Vera G, et al. Tobacco smoking in urban neighborhoods: Exploring social capital as a protective factor in Santiago, Chile. *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 12, Number 9 (September 2010) 927-936.
- Borgerding, M.; Klus, H. Analysis of complex mixtures—cigarette smoke. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2005, 57, 43-737.-
- Ezzati, M.; Lopez, A.D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003, 362, 847-852.
- Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jun;29(7):1422-31.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: The MPOWER Package; WHO: Geneva, Switzerland, 2008; pp. 1-329. 4): 681-699.
- Hatsukami, D.K.; Stead, L.F.; Gupta, P.C. Tobacco addiction. *Lancet* 2008, 371, 2027-2038.
- Davis, R.M.; Wakefield, M.; Amos, A.; Gupta, P.C. The hitchhiker's guide to tobacco control: A global assessment of harms, remedies, and controversies. *Annu. Rev. Public Health* 2007, 28, 171-194.
- Hansen E, Andersen L, Von Eyben F. Cigarette smoking and age at first acute myocardial infarction, and influence of gender and extent of smoking. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1439-1442.
- MINSAL. www.minsal.cl
- Schane RE Health Effects of Light and Intermittent Smoking A Review *Circulation.* 2010;121:1518-1522).
- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke. *Circulation* 2005; 111: 2684-98.
- Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ.* 1989; 298: 789-794.
- Håheim LL, Holme I, Hjermmann I y col. Smoking habits and risk of fatal stroke: 18 years follow up of the Oslo Study. *J Epidemiol Community Health.* 1996; 50: 621-624.
- Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid

hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*. 1986; 17: 831-835.

23. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ y col. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med*. 1988; 318: 937-941.

24 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364: 937-52.

25. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115:1067-74.

26. Lanas F, Potthoff S, Mercadal E, Santibáñez C, Lanas A, Standen D. Riesgo individual y poblacional en infarto agudo del miocardio: Estudio INTERHEART Chile. *Rev Med Chil*. 2008;136:555-60.

27. U.S. Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: Government Printing Office, 1990. (DHHS publication no (CDC) 90-8416.

28. Edwards R. ABC of smoking cessation. The problem of tobacco smoking, *BMJ* 2004; 328: 217-219.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.