



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“Asociación entre tabaquismo y cáncer de
próstata en pacientes diagnosticados en el
Hospital General de México”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD DE
UROLOGÍA

PRESENTA

DR. ISAAC ROBERTO LABRA SALGADO

TUTORES

DR. HUGO ARTURO MAZANILLA GARCIA

DRA. LUISA TORRES SANCHEZ

México D.F. Octubre de 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

MARCO TEORICO

| | |
|--|----|
| Introducción y epidemiología | 1 |
| Cáncer de Próstata en México | 4 |
| Factores de Riesgo | 9 |
| • Endógenos | 9 |
| • Exógenos | 11 |
| • Factores hereditarios | 13 |
| Tabaquismo como factor de riesgo | 16 |
| • Medición de la intensidad del tabaquismo | 17 |
| • Componentes del tabaco y mecanismos carcinogénicos | 15 |
| Tabaquismo y alteraciones moleculares | 19 |
| Fisiopatología del Cáncer de próstata | 20 |
| Sistema de graduación de Gleason | 21 |

| | |
|--|----|
| Panorama General del tabaquismo | 24 |
| • Definición | 24 |
| • Estadística nacional | 24 |
| • Perfil demográfico en México | 29 |
| • Mortalidad por neoplasias asociadas a tabaquismo | 31 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| Objetivo general | 33 |
| Objetivos específicos | 33 |
| Metodología | 33 |
| • Criterios de inclusión | 33 |
| • Criterios de exclusión | 34 |
| • Selección de casos | 34 |
| • Selección de controles | 35 |
| • Entrevistas | 36 |
| • Revisión del expediente clínico | 36 |

| | |
|---|----|
| Análisis estadístico y variables | 36 |
| Resultados | 38 |
| • Tablas de resultados | 40 |
| Discusión | 42 |
| Conclusiones | 46 |
| Bibliografía | 47 |

MARCO TEORICO

CANCER DE PROSTATA

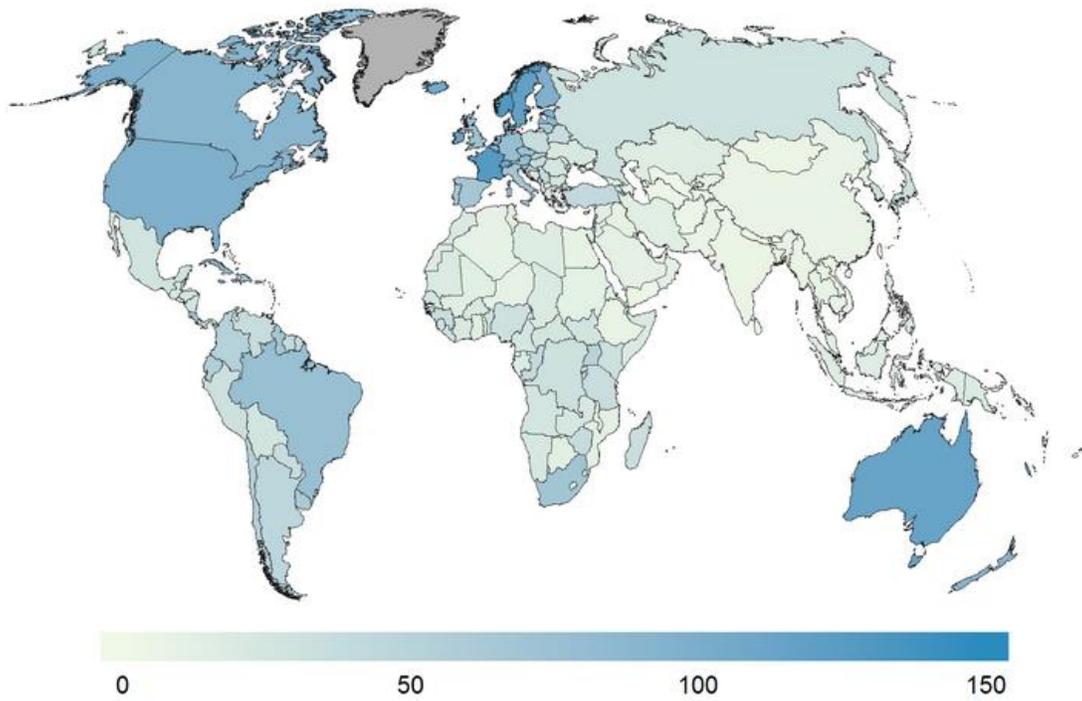
INTRODUCCION Y EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de próstata (CaP) es considerado en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo. El CaP es el tumor sólido más frecuentemente diagnosticado en los hombres después del cáncer de pulmón y es el cuarto tipo de cáncer más común combinando ambos sexos. ⁽¹⁾

La incidencia del CaP ha ido en aumento gradualmente. En el periodo de 1985-1989 la incidencia fue de un 6% por año, en el periodo 1989-1992 un 18% por año y 1992-1999 14% -15% año. (Incidencia se define como el número de nuevos casos que se presenten en un período determinado en una población específica y se expresa como un número de casos por cada 100,000 habitantes en un año).

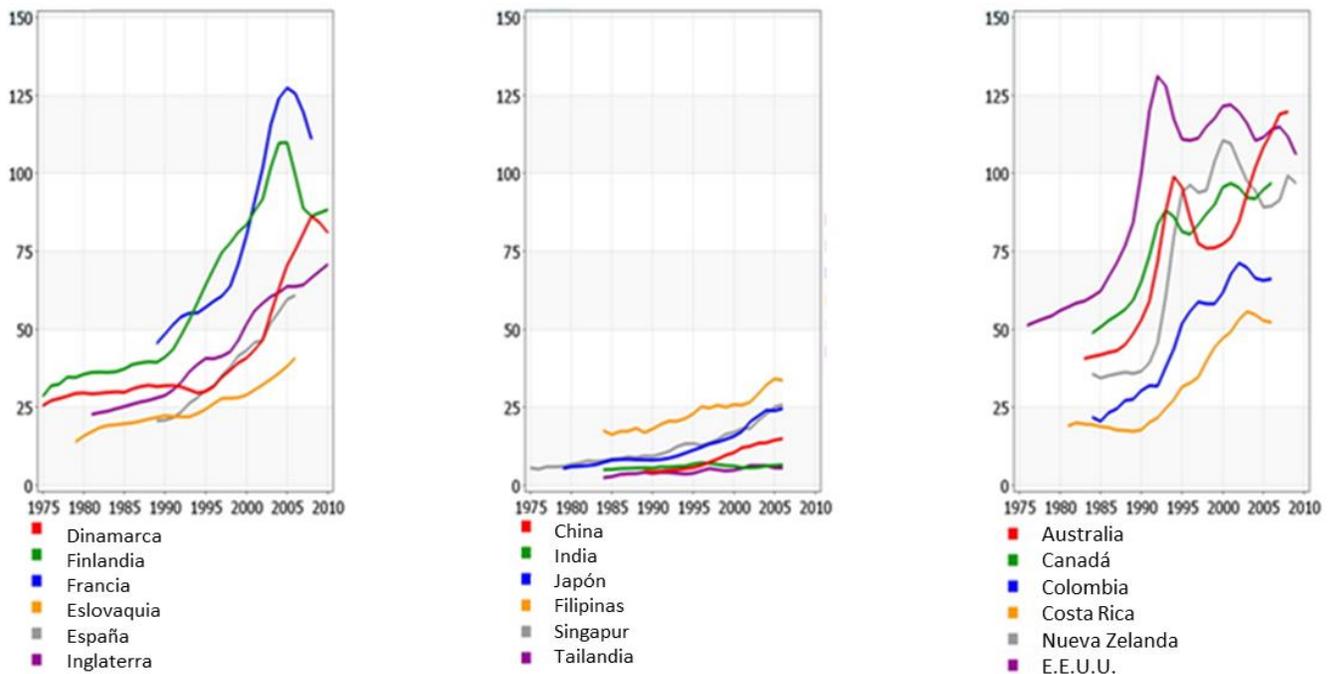
Se estima que en el año de 2012, el número de casos diagnosticados fue de 1.1 millones, lo que representa el 15% de las neoplasias malignas diagnosticadas en masculinos. De este total, 759,000 casos son diagnosticados en países desarrollados (casi el 70 %). La incidencia de cáncer de próstata varía más de 25 veces en todo el mundo; las tasas son más altas en Australia / Nueva Zelanda y América del Norte (111.6 y 97.2 por 100,000 habitantes respectivamente). Las tasas de incidencia son también relativamente altas en ciertas regiones de menor desarrollo como el Caribe (79.8 por 100,000 habitantes), África del Sur (61.8 por 100,000 habitantes) y de América del Sur (60.1 por 100,000 habitantes), pero siguen siendo bajas en las poblaciones de Asia, con tasas estimadas de 10.5 y 4.5 por 100,000 habitantes en el este y centro-sur respectivamente. Fig. 1.0 y 1.1 ⁽¹⁾

Fig 1.0 Tasas estimadas estandarizadas por edad (Mundial) por 100.000 hombres



Modificada de International Agency for research on cancer. Globocan 2012

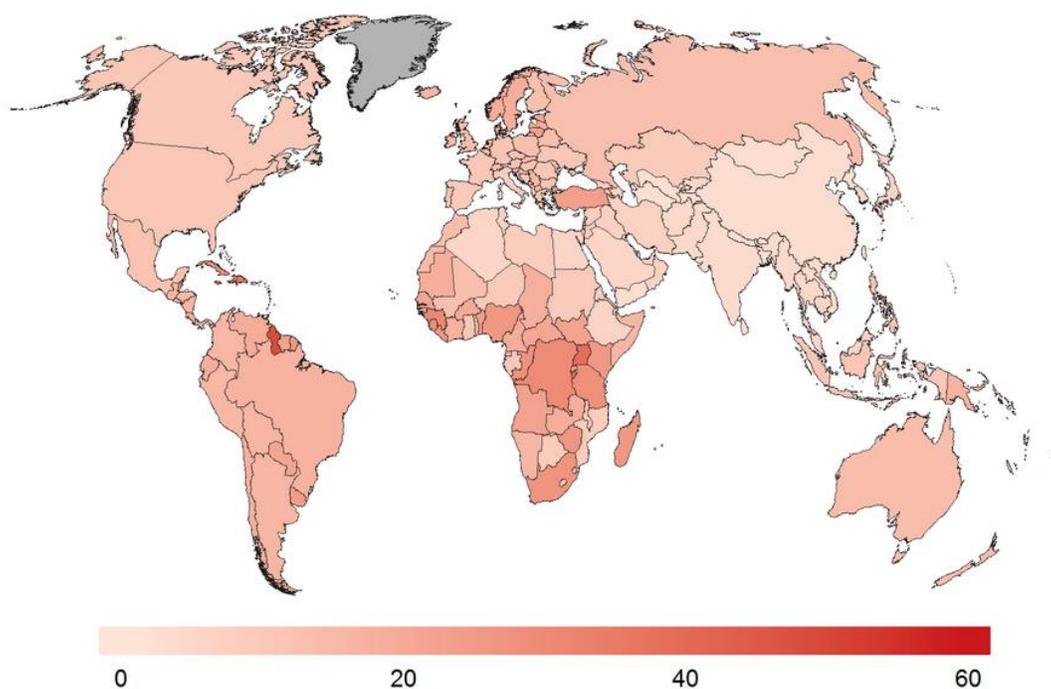
Fig. 1.1 Tendencias en la incidencia de cáncer de próstata en los países seleccionados: tasa estandarizada por edad (mundial) por 100.000 hombres



Modificada de International Agency for research on cancer. Globocan 2012

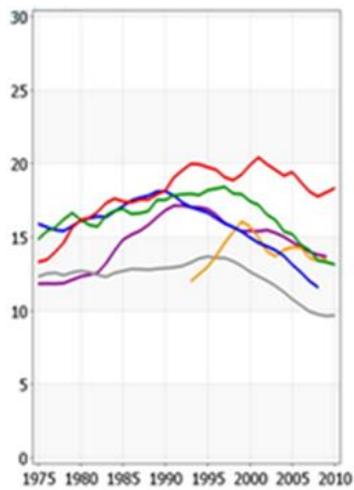
Con un estimado de 307,000 muertes en 2012, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres (6.6% del total de muertes de hombres). Debido a que la prueba de Antígeno prostático específico (APE) tiene un efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad en todo el mundo, las cuales siguen siendo mayores en países menos desarrollados que en las regiones más desarrolladas. Las tasas de mortalidad son generalmente más altas en poblaciones de raza negra (Caribe, 29 por 100,000 y África subsahariana, 19-24 por 100,000), muy baja en Asia (2.9 por 100.000 habitantes en el sur de Asia y Centroamérica, e intermedia en Oceanía. Fig. 2.0 y 2.1 ⁽¹⁾

Fig. 2.0 Tasas estimadas estandarizadas por edad (Mundial) por 100.000 hombres

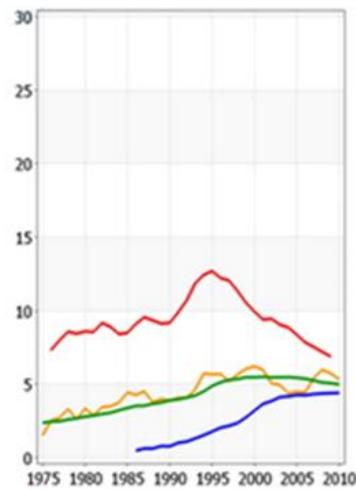


Modificada de International Agency for research on cancer. Globocan 2012

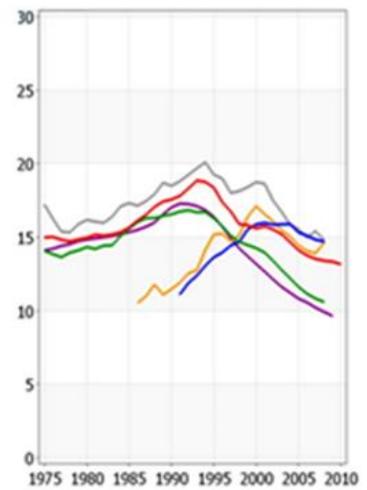
Fig. 2.1 Tendencias en la mortalidad de cáncer de próstata en los países seleccionados: tasa estandarizada por edad (mundial) por 100.000 hombres



- Dinamarca
- Finlandia
- Francia
- Eslovaquia
- España
- Reino Unido



- Israel
- Japón
- República de Korea
- Singapur



- Australia
- Canadá
- Colombia
- Costa Rica
- Nueva Zelanda
- EEUU

Modificada de International Agency for research on cancer. Globocan 2012

CÁNCER DE PRÓSTATA EN MÉXICO

En México existe un sub-registro de los datos epidemiológicos sobre la incidencia del CaP, la cual es reportada en 36.5 x 100,000 habitantes. En el registro más exacto por zonas en el país se reportan un total de 7211 casos diagnosticados en el periodo de 2007 a 2009, siendo mayor el número de casos en la zona centro del país. (Cuadro 1.0) ⁽²⁾

Cuadro 1.0 Número de casos registrados de 2007 a 2009 en estadística Mexicana

| Zona geográfica | 2007 | 2008 | 2009 | Total |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Noroeste-Golfo de Cortés* | 458 | 406 | 432 | 1296 |
| Sur-Oriente** | 137 | 129 | 149 | 415 |
| Occidente – Bajío*** | 425 | 543 | 623 | 1591 |
| Norte-Noreste**** | 271 | 296 | 267 | 834 |
| Centro ***** | ND | ND | ND | 3075 |
| TOTAL | 1291 | 1374 | 1471 | 7211 |

*Sonora, Sinaloa, Baja California Norte y Baja California Sur

**Oaxaca, Puebla, Tlaxcala, Veracruz, Campeche, Chiapas, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán

***Durango, Colima, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Aguascalientes, Guanajuato, San Luis, Zacatecas

****Chihuahua, Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas

***** D.F. Estados de México, Hidalgo, Querétaro, Guerrero, Morelos

En México el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en los hombres después del cáncer de pulmón.

En promedio es responsable del 12.5% de todas las muertes por cáncer en hombres. De 1990 al 2008 se ha observado una tendencia a la alta con tasas que van de 14.6 a 19.5 por 100,000 habitantes, lo que representa un incremento de la tasa de mortalidad del 33.5%. ⁽³⁾ (Cuadro. 2.0)

Cuadro 2.0. Evolución de las defunciones por tumor maligno de próstata respecto a la mortalidad general por cáncer (1980-2008)

| Año | Defes. Generales | Tumores malignos en hombres | Tumor maligno de próstata | | Porcentaje | |
|------|------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------|------------|------|
| | | | Núm. | Tasa ¹⁾ | 2) | 3) |
| 1980 | 434,465 | 11,758 | 1,132 | 1.7 | 0.3 | 9.6 |
| 1981 | 424,274 | 12,457 | 1,233 | 1.8 | 0.3 | 9.9 |
| 1982 | 412,345 | 13,265 | 1,301 | 1.8 | 0.3 | 9.2 |
| 1983 | 413,403 | 13,915 | 1,393 | 1.9 | 0.3 | 9.5 |
| 1984 | 410,550 | 14,407 | 1,541 | 2.1 | 0.4 | 10.7 |
| 1985 | 414,003 | 15,818 | 1,803 | 2.4 | 0.4 | 11.4 |
| 1986 | 400,079 | 16,473 | 1,795 | 2.3 | 0.5 | 10.9 |
| 1987 | 406,913 | 17,053 | 1,916 | 2.4 | 0.5 | 11.3 |
| 1988 | 412,987 | 18,314 | 2,076 | 2.6 | 0.5 | 11.3 |
| 1989 | 423,304 | 19,053 | 2,281 | 2.8 | 0.5 | 12.0 |
| 1990 | 422,803 | 19,470 | 2,342 | 14.6 | 0.6 | 12.0 |
| 1991 | 411,131 | 19,752 | 2,492 | 15.0 | 0.6 | 12.6 |
| 1992 | 409,814 | 20,491 | 2,470 | 14.4 | 0.6 | 12.1 |
| 1993 | 416,335 | 21,128 | 2,708 | 15.2 | 0.7 | 12.8 |
| 1994 | 419,074 | 22,153 | 3,017 | 16.4 | 0.7 | 13.6 |
| 1995 | 430,278 | 22,983 | 3,157 | 16.6 | 0.7 | 13.7 |
| 1996 | 436,321 | 23,602 | 3,247 | 16.6 | 0.7 | 13.8 |
| 1997 | 440,437 | 24,471 | 3,421 | 17.0 | 0.8 | 14.0 |
| 1998 | 444,665 | 25,175 | 3,542 | 17.1 | 0.8 | 14.1 |
| 1999 | 443,950 | 25,658 | 3,766 | 17.7 | 0.8 | 14.7 |
| 2000 | 437,667 | 26,451 | 3,852 | 17.6 | 0.9 | 14.6 |
| 2001 | 443,127 | 27,026 | 4,030 | 17.9 | 0.9 | 14.9 |
| 2002 | 459,687 | 28,574 | 4,231 | 18.4 | 0.9 | 14.8 |
| 2003 | 472,140 | 29,456 | 4,602 | 19.5 | 1.0 | 15.6 |
| 2004 | 473,417 | 29,797 | 4,526 | 18.7 | 1.0 | 15.2 |
| 2005 | 495,240 | 30,899 | 4,800 | 19.4 | 1.0 | 15.5 |
| 2006 | 494,471 | 31,010 | 4,693 | 18.5 | 0.9 | 15.1 |
| 2007 | 514,420 | 31,654 | 4,962 | 19.2 | 1.0 | 15.7 |
| 2008 | 539,530 | 32,842 | 5,153 | 19.5 | 1.0 | 15.7 |

Perfil Epidemiológico de los tumores malignos en México. Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica

El cáncer de próstata afecta al 30% de los varones mayores de cincuenta años. Para el año 2008 el problema comienza con mayor frecuencia a partir de los 55 años, incrementándose con forme avanza la edad. El 89% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años. (Cuadro 2.1 y Fig.3.0). Siendo el Distrito Federal y el Estado de México los estados con mayor número de casos registrados. ⁽³⁾

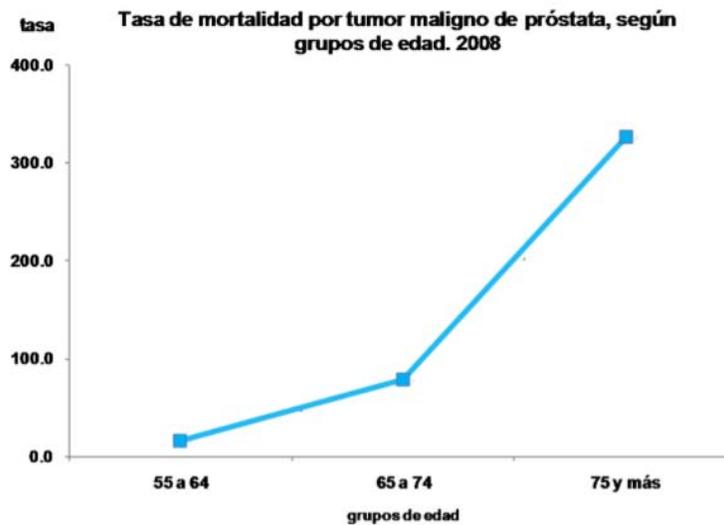
Nayarit, Michoacán, Colima, Zacatecas y Jalisco fueron las entidades federativas con mayor tasa de mortalidad (Cuadro.2.2).

**Cuadro 2.1 Defunciones por tumor maligno de la próstata según grupos de edad
2008**

| Grupos de edad | Núm. | Tasa ^{1/} | Porcentaje |
|----------------|--------------|--------------------|--------------|
| Total | 5,153 | 19.5 | 100.0 |
| 25 a 34 | 3 | 0.0 | 0.1 |
| 35 a 44 | 13 | 0.2 | 0.3 |
| 45 a 54 | 92 | 1.8 | 1.8 |
| 55 a 64 | 467 | 15.4 | 9.1 |
| 65 a 74 | 1,336 | 78.4 | 25.9 |
| 75 y más | 3,238 | 326.2 | 62.8 |
| N.E. | 4 | - | 0.1 |

Perfil Epidemiológico de los tumores malignos en México. Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica

**Fig. 3.0 Tasa de mortalidad por tumor maligno de próstata según grupos de edad
2008**



Perfil Epidemiológico de los tumores malignos en México. Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica

Cuadro 2.2 Defunciones por entidad federativa 2008

| Entidad Federativa | Total | | Tumor maligno de próstata | | Porcentaje | |
|---------------------|---------|------------------|---------------------------|--------------------|---------------|---------------|
| | Núm. | Tumores malignos | Núm. | Tasa ^{1/} | ^{2/} | ^{3/} |
| E. U. M. | 539,530 | 67,048 | 5,153 | 19.5 | 1.0 | 7.7 |
| Aguascalientes | 4,955 | 666 | 53 | 20.7 | 1.1 | 8.0 |
| Baja California | 14,052 | 1,784 | 124 | 14.4 | 0.9 | 7.0 |
| Baja California Sur | 2,385 | 401 | 24 | 15.3 | 1.0 | 6.0 |
| Campeche | 3,516 | 436 | 27 | 13.8 | 0.8 | 6.2 |
| Coahuila | 12,981 | 1,770 | 115 | 17.2 | 0.9 | 6.5 |
| Colima | 3,052 | 408 | 45 | 28.7 | 1.5 | 11.0 |
| Chiapas | 19,570 | 2,358 | 182 | 19.1 | 0.9 | 7.7 |
| Chihuahua | 21,066 | 2,353 | 160 | 17.9 | 0.8 | 6.8 |
| Distrito Federal | 52,404 | 7,188 | 507 | 20.3 | 1.0 | 7.1 |
| Durango | 8,628 | 1,035 | 74 | 20.2 | 0.9 | 7.1 |
| Guanajuato | 25,104 | 2,788 | 253 | 22.7 | 1.0 | 9.1 |
| Guerrero | 14,262 | 1,676 | 150 | 22.3 | 1.1 | 8.9 |
| Hidalgo | 12,363 | 1,539 | 126 | 22.2 | 1.0 | 8.2 |
| Jalisco | 35,862 | 4,858 | 449 | 26.2 | 1.3 | 9.2 |
| México | 63,389 | 7,145 | 471 | 12.5 | 0.7 | 6.6 |
| Michoacán | 22,035 | 2,630 | 271 | 29.6 | 1.2 | 10.3 |
| Morelos | 8,951 | 1,115 | 85 | 20.2 | 0.9 | 7.6 |
| Navarra | 5,298 | 727 | 81 | 33.0 | 1.5 | 11.1 |
| Nuevo León | 20,418 | 2,974 | 215 | 18.0 | 1.1 | 7.2 |
| Oaxaca | 19,990 | 2,132 | 139 | 17.7 | 0.7 | 6.5 |
| Puebla | 29,320 | 2,972 | 219 | 17.4 | 0.7 | 7.4 |
| Querétaro | 7,452 | 859 | 57 | 14.2 | 0.8 | 6.6 |
| Quintana Roo | 3,849 | 391 | 15 | 4.8 | 0.4 | 3.8 |
| San Luis Potosí | 12,263 | 1,569 | 130 | 22.8 | 1.1 | 8.3 |
| Sinaloa | 13,299 | 1,911 | 180 | 26.0 | 1.4 | 9.4 |
| Sonora | 13,210 | 1,904 | 139 | 21.0 | 1.1 | 7.3 |
| Tabasco | 9,536 | 1,175 | 101 | 20.6 | 1.1 | 8.6 |
| Tamaulipas | 14,870 | 2,154 | 163 | 19.5 | 1.1 | 7.6 |
| Tlaxcala | 5,130 | 593 | 36 | 13.9 | 0.7 | 6.1 |
| Veracruz | 41,273 | 5,279 | 404 | 23.1 | 1.0 | 7.7 |
| Yucatán | 10,172 | 1,202 | 63 | 13.0 | 0.6 | 5.2 |
| Zacatecas | 7,633 | 923 | 90 | 28.0 | 1.2 | 9.8 |
| Extranjeros | 1,242 | 133 | 5 | | | |

1/ Por 100,000 hombres de 25 y más años por entidad federativa.

2/ Respecto al total de defunciones. 3/ Respecto al total de los tumores malignos

En el último reporte publicado por el INEGI, en el año de 2012 en México hubo un total de 338,277 defunciones en masculinos, de las cuales 38,706 fueron por neoplasias y de éstas 5,911 fueron por cáncer de próstata.

En México DF y Estado de México el número de defunciones fue de 600 y 450 respectivamente. ⁽⁴⁾

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados al cáncer de próstata pueden ser clasificados en endógenos y exógenos. ⁽⁵⁾

ENDOGENOS

ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO

Los cambios relacionados con la edad son factores incluidos en este tema ya que se relacionan con el estrés oxidativo. En el envejecimiento la próstata puede ser el órgano más propenso a las enfermedades del cuerpo humano. La Hiperplasia prostática benigna (HPB), Neoplasia intraepitelial prostática (NIP), y el cáncer de próstata aumentan de manera importante con la edad, empezando de bajas frecuencias en los hombres de mediana edad con una incidencia del 0.1 % en pacientes menores de 50 años, del 5 % en varones mayores de 50 años hasta progresar a un 90% a los 90 años de edad. ⁽⁶⁻¹⁰⁾. Se cree que estos cambios relacionados con la edad son causados por el estrés oxidativo, que surge como resultado de un desequilibrio en el estado prooxidante - antioxidante celular. Los Oxidantes celulares, tales como los radicales libres y especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés ROS), se producen durante los procesos metabólicos naturales. Los ROS son altamente reactivos y potencialmente dañinos para las células, debido a que dañan directamente las macromoléculas y las funciones de los organelos intracelulares. ⁽¹¹⁻¹³⁾.

El daño al ADN por los ROS se traduce en una ruptura de filamentos únicos y filamentos dobles en el ADN, así como sitiosapurínicos y apirimidínicos derivados del anillo de saturación de la timina. Además, los ROS pueden catalizar la modificación oxidativa de las proteínas, incluyendo enzimas involucrados en la reparación del ADN. Juntas, estas influencias directas e

indirectas de los ROS en el ADN, crean un ambiente ideal para la mutagénesis y la iniciación del tumor. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

HISTORIAL FAMILIAR DE CANCER DE PROSTATA

La historia familiar se asocia en forma significativa con el riesgo de CaP, la evidencia entre la relación familiar del CaP parece incluso mayor que la observada para el cáncer de mama y que el cáncer de colon, incrementándose entre 1.5 y 5 veces en función del grado de parentesco o del número de familiares afectados. Sin embargo, el antecedente familiar parece comportarse de manera diferente de acuerdo a la raza. En un estudio realizado en los E.E.U.U y Canadá, se observó un mayor riesgo para la historia familiar entre sujetos de raza negra (ratio [RM]=3.2) en comparación con sujetos de raza blanca (OR:1.9), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Mientras que otro estudio reciente también encontró que más afroamericanos reportaron antecedentes familiares de CaP (31.2%) que los blancos (22.2%). En el mismo estudio, más hispanos tenían una historia familiar de CaP (25.0%) en comparación con los blancos (22.2%), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

FACTORES HORMONALES.

Debido a que las hormonas endógenas, especialmente los andrógenos, son necesarios para el crecimiento, el mantenimiento, y la función de la próstata Se ha propuesto que el los niveles elevados de testosterona y su metabolito la dihidrotestosterona, durante muchas décadas, pueden aumentar el riesgo de CaP. ^(21,22)

Sin embargo, los estudios epidemiológicos entre hormonas y CaP han sido inconsistentes. Los niveles en suero de testosterona en hombres con cáncer de próstata pueden ser elevados, menores, o similares a los niveles en los hombres sin cáncer. ⁽²³⁻²⁶⁾

Otra hormona que se piensa está asociada al CaP es la leptina, una hormona ligada al tejido adiposo que tiene influencia directa sobre la diferenciación celular y la progresión del cáncer de próstata a través de la testosterona y por medio de los factores relacionados con la obesidad. ⁽²⁷⁾.

RAZA.

Las tasas de incidencia más altas de CaP en el mundo se encuentran entre los hombres afroamericanos. Para el período 1988 - 1992, las tasas de incidencia de los Estados Unidos varió de 24.2 por 100,000 Hab. para los coreanos, 89.0 por 100,000 Hab. para los hispanos, 134.7 por 100,000 Hab. para la raza blanca, y 180.6 por 100,000 Hab. para los afroamericanos. Los hombres negros en los EE.UU. son más propensos a presentar cáncer en etapas más avanzadas que los hombres blancos, y su mortalidad es mayor, sobre todo entre los más jóvenes. ^(28,29).

FACTORES DE RIESGO EXÓGENOS

FACTORES DIETÉTICOS

Estudios epidemiológicos descriptivos en migrantes, sugieren que los factores dietéticos pueden contribuir al desarrollo de cáncer de próstata.

Los hombres japoneses consumen una dieta relativamente baja en grasa; vale la pena señalar que, como el contenido de grasa de la dieta japonesa ha aumentado a números similares a la de países occidentales, la incidencia de esta enfermedad se ha incrementado ^(30,31).

Varios estudios han encontrado que las tasas de cáncer de próstata en migrantes se asemejan a las tasas del país de acogida. Cuando los hombres japoneses se trasladan a los EE.UU., las tasas de incidencia y mortalidad aumentan hacia las de los estadounidenses. El riesgo entre los inmigrantes japoneses se relaciona inversamente con la edad de la migración y se

relaciona directamente con la cantidad de tiempo expuesto en el nuevo medio ambiente. Estos estudios sugieren que algunos de los factores de riesgo son de tipo ambiental, o cambios en el estilo de vida ⁽³²⁾.

Sin embargo, a pesar del gran número de estudios que apoyan esta hipótesis, no todos los estudios han mostrado una asociación entre las características de la dieta y el riesgo de cáncer de próstata. Existe una fuerte correlación positiva entre la incidencia de cáncer de próstata y las tasas correspondientes de otros varios tipos de cáncer relacionados con la dieta, como el cáncer de mama y el cáncer de colon.

El consumo de grasas, especialmente de grasa poliinsaturada, muestra una correlación positiva con la incidencia y mortalidad del CaP.

Los retinoides, incluyendo la vitamina A, ayudan a regular la diferenciación y proliferación de células epiteliales, con una asociación positiva con la disminución en el riesgo de cáncer de próstata. La vitamina C es un “carroñero” de algunas clases de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres, pero no hay ninguna asociación consistente de la ingesta y el riesgo de CaP. La deficiencia de vitamina D puede ser un factor de riesgo para el cáncer de próstata, la forma hormonal, 1-25 - dihidroxivitamina D, inhibe la capacidad de invasión y tiene efectos antiproliferativos sobre el CaP.⁽⁵⁾

La vitamina E (α -Tocoferol) es un antioxidante que inhibe el crecimiento en la células tumorales prostáticas a través de la apoptosis, y la ingesta diaria disminuyó el riesgo de cáncer de próstata en un 32 % en un ensayo clínico controlado amplio en Finlandia. El licopeno, un componente abundante de productos a base de tomate es el carotenoide y antioxidante más eficiente del cual se ha encontrado un efecto protector significativo. ⁽⁵⁾

FACTORES HEREDITARIOS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

La mayoría de los casos de CaP es esporádica (90%) y la prevalencia se encuentra relacionada con el aumento en la edad. Se estima que aproximadamente el 40% de los casos de CaP tienen asociación con alguna forma de susceptibilidad genética. Los factores genéticos subyacentes incluyen la contribución de alelos raros muy penetrantes y las interacciones entre éstos genes (gen-gen). Los términos "familiar" y "hereditaria" implican un mayor riesgo debido a la susceptibilidad genética, pero no son sinónimos. Un diagnóstico de cáncer de próstata hereditario incluye una edad temprana de inicio (<55 años), tres o más miembros de la familia con diagnóstico de CaP, y con la herencia de un gen de susceptibilidad rara muy penetrante. Los casos de CaP familiares muestran evidencia de agregación de CaP, pero no necesariamente heredan de forma mendeliana ⁽³³⁾.

CANCER DE PROSTATA FAMILIAR

Representa hasta un 20% de todos los casos de la enfermedad en la población general. Se refiere a la aparición de varios casos de CaP dentro de una familia, definiéndose como el caso diagnosticado dentro de una familia en la que hay dos parientes de primer grado y al menos dos de segundo grado que han sido diagnosticados con CaP. Esta agrupación puede ser debido al ambiente compartido o casualidad debido a la alta frecuencia del CaP en la población general, o puede ser debido a susceptibilidad genética. Las poblaciones de diferentes orígenes incluyendo EE.UU., Canadá, Europa, Asia y afroamericana, presentan este tipo de agrupación. Los hombres con 3 o más familiares de primer grado con CaP tendrán 5 a 11 veces mayor riesgo de enfermedad, que los hombres sin antecedentes familiares ⁽³³⁻³⁵⁾.

CANCER DE PROSTATA HEREDITARIO

Es responsable de aproximadamente 5-10% de todos los casos de CaP y se caracteriza por tener por lo menos uno de los siguientes criterios: 3 o más familiares de primer grado con CaP, tres generaciones sucesivas con CaP (ya sea a través de linaje paterno o materno), y dos hermanos con cáncer de próstata diagnosticados a una edad relativamente joven (<55 años). La genética del cáncer de próstata hereditario es complejo y varios genes se han propuesto como factores de susceptibilidad en este síndrome ⁽³³⁾.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

La predisposición a CaP es probablemente poligénica, lo que puede explicarse por los diferentes modelos de herencia mendeliana o penetrancia incompleta. Hay teorías que analizan también el apoyo autosómico recesivo o ligado al cromosoma X, así como el modo de herencia multifactorial.

El primer gen identificado que presentaba asociación con el cáncer hereditario; es el HPC 1 (Hereditary Prostate Cancer 1) localizado en la región 1q24-25, encontrándose en su descubrimiento en una tercera parte de 772 familias afectadas con la enfermedad. Es importante destacar que el gen RNASEL se localiza en HPC1 y varios estudios recientes han vinculado las mutaciones germinales RNASEL para la susceptibilidad con el CaP, ya que regula la proliferación celular y la apoptosis, siendo considerado como un gen de supresión tumoral.

El HPC2 (tRNA procesamiento endoribonucleasa). Se encuentra localizado en la región cromosómica 17p11, el cual fue el primer gen identificado en la asociación genética del CaP basado en el análisis del linaje y clonación posicional. Su acción está asociada a gama-tubulinas necesarias en la división mitótica, relacionándose entonces con el control del ciclo celular. Se han encontrado varias mutaciones, siendo las mutaciones Ser217Leu

(S217L) y Ala541Thr (A541T), las mayormente asociadas con un aumento en el riesgo de desarrollar CaP de manera mendeliana ⁽³⁶⁾.

Receptor de Andrógenos. Los andrógenos, que ejercen sus efectos a través del receptor de andrógenos (RA), son esenciales para el desarrollo prostático. El gen RA localizado en el cromosoma X, contiene repeticiones de trinucleótidos polimórficos (CAG o GGC) en el exón 1 y éstos codifican en la proteína del RA. Existe una relación inversa entre la longitud de la repetición y la actividad transcripcional del RA. El número de repeticiones de CAG oscila entre 8-31 y la reducción en la longitud de la repetición está asociada con la recurrencia del cáncer de próstata, a un inicio temprano de la enfermedad, así como un mayor riesgo de padecer tumores más agresivos (grado de diferenciación menor y metástasis). Las alteraciones somáticas del aumento en las repeticiones y aumento de la longitud son muy raras.^(37,38)

Uno de los genes más estudiados en su relación con cáncer de próstata son el BRCA1 (17q21) Y BRCA2 (13q12), los cuales han sido ligados al cáncer de mama hereditario. Muchos estudios han descartado la asociación entre los genes BRCA y el CaP, sin embargo se han relacionado hasta en un 2 a 5% casos de CaP de inicio temprano en sujetos con familiares con diagnóstico de cáncer de mama y ovario relacionados con BRCA2. ^(39,40)

En general hay evidencia de múltiples genes susceptibles que se transmiten en familias afectadas como se resume en el cuadro 3.0 ⁽⁴¹⁾.

Cuadro 3.0 Genes asociados a Cáncer de Próstata y sus funciones

| GEN | CROMOSOMA | FUNCIÓN |
|---------------|-----------|---|
| ELAC2/HP'C2 | 17p11 | Desconocida |
| | 1q24-25 | Apoptosis y susceptibilidad para la infección |
| RNasa L/ HPC1 | | |
| | 8p22-23 | Inflamación y susceptibilidad para la infección |
| SR-A/MSR1 | | |
| | 3p26.2 | Reparación de ADN, daño oxidativo |
| OGG1 | | |
| | 22q12.1 | Daño marcado y control del ciclo celular |
| CHEK2 | | |
| BRCA2 | 13q12.3 | Reparación del ADN |
| | 7q21.3 | Antioxidante, retiro de radicales libres |
| PON1 | | |
| MIC1 | 19p13 | Inflamación |

Mendelian inheritance in man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO

Otro factor de riesgo exógeno, es el tabaquismo. El humo de tabaco incluye más de 4000 componentes químicos durante su combustión, de los cuales se considera que alrededor de 40 de ellos tienen efectos cancerígenos. Una parte de las sustancias que se encuentran en la combustión del cigarro, se encuentran originalmente en las hojas del tabaco y la otra mitad son creados por reacciones químicas al quemarse. Algunos componentes químicos se introducen durante el proceso de cura, otros son agregados por los productores para darle a su producto un sabor especial o una determinada calidad. Dentro de los componentes del humo de tabaco, se pueden citar a la Nicotina, piridina, monóxido de carbono (producida por la oxidación incompleta del carbono, además el polonio 210, el alcohol metílico, el

formaldehído, los compuestos pirilícos, el benzofireno, el alquitrán, el óxido de nitrógeno, cianuro, arsénico, acetona, alkanes y residuos de varios pesticidas. Además parece aumentar los niveles circulantes de andrógenos y se ha identificado que el tabaco es una fuente de exposición al cadmio. (42-43)

Se han realizado numerosos estudios de casos y controles sobre el consumo de cigarrillos y el cáncer de próstata pero sólo siete estudios informaron una asociación significativa entre el tabaco y el CaP. (5)

Pese al aumento de los riesgos en los fumadores actuales (OR 1.5, IC 95 %, 1.0-2.4) y ex fumadores (OR= 1.4, IC 95 %, 1.0-1.5) de más de 40 cigarrillos por día, faltan de resultados consistentes en subgrupos de la población y la de una relación dosis-respuesta clara, contra la existencia de una asociación causal. En un estudio de casos y controles más reciente, se encontró una relación dosis-respuesta para los hombres que fumaban 40 paquetes por año (OR = 1.6, IC 95 %, 1.1 a 2.2). En ese estudio, también se encontró que el abandono en el hábito de fumar se tradujo en un descenso en el riesgo de desarrollar CaP ($p=0.02$), y los autores concluyeron que el tabaquismo debe añadirse a la lista de factores de riesgo para el cáncer de próstata.

Las inconsistencias observadas en los estudios realizados pueden ser debido a diferencias en la forma en que se clasifica o se mide la intensidad del tabaquismo. (5,44,45)

MEDICION DE LA INTENSIDAD DEL TABAQUISMO

La exposición al humo del tabaco se puede cuantificar de diferentes maneras. Una de ellas es a través del índice tabáquico el cual resulta de la cantidad de cigarrillos fumados por día multiplicado por la cantidad de años fumando y dividido entre 20, el cual corresponde al número de paquetes / año. (46,47)

El puntaje para clasificar el riesgo por consumo de tabaco basado en el índice tabáquico clasifica a los fumadores en tres categorías: consumo moderado,

cuando el resultado del índice se encuentra entre 10-20, intenso cuando es de 21-40 y de alto riesgo cuando el índice es de 41–100 en adelante.

Otra forma de evaluarlo es la propuesta por la OMS, en la que sólo se toma en cuenta el número de cigarrillos consumidos al día, sin tener en cuenta otros aspectos clave como la intensidad del consumo y los problemas asociados al mismo. De acuerdo con esta propuesta, los fumadores se pueden clasificar en:

- Fumador leve : Fuma menos de 5 cigarrillos diarios
- Fumador moderado: Fuma un promedio de 6 a 15 cigarrillos diarios
- Fumador severo: Fuma más de 16 cigarrillos por día en promedio ⁽⁴⁷⁾

También se ha clasificado a los fumadores de acuerdo con el nivel de dependencia a la nicotina, usando la escala Fagerstrom, la cual diferencia a los fumadores como leves a aquellos que no tienen altos niveles de consumo y los fumadores intensos a aquellos que presentan un uso compulsivo del tabaco. Esta escala considera a la nicotina como el principal factor reforzante del consumo tabáquico. (Fig.5) ⁽⁴⁷⁾

| Test de Fagerström | | |
|---|--------------------|---|
| 1. ¿Cuánto tarda en fumarse el primer cigarrillo desde el momento que se despierta? | ≤ 5 min | 3 |
| | 6 a 30 min | 2 |
| | 31 a 60 min | 1 |
| | Más de 60 min | 0 |
| 2. ¿Le resulta difícil mantenerse sin fumar en los lugares donde está prohibido? | Sí | 1 |
| | No | 0 |
| 3. ¿Qué cigarrillo le costaría más abandonar? | El primero del día | 1 |
| | Otros | 0 |
| 4. ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? | Más de 30 | 3 |
| | 21 a 30 | 2 |
| | 11 a 20 | 1 |
| | 10 o menos | 0 |
| 5. ¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de despertarse que durante el resto del día? | Sí | 1 |
| | No | 0 |
| 6. ¿Fuma si se encuentra enfermo como para necesitar guardar cama durante la mayor parte del día? | Sí | 1 |
| | No | 0 |

Fig.5 Test de valoración de dependencia a la nicotina (J. behav Med 1989 159-82) ⁽⁴⁷⁾

COMPONENTES DEL TABACO Y MECANISMOS CARCINOGENICOS

Los mecanismos fisiopatológicos exactos de la asociación positiva entre el tabaquismo y el cáncer de próstata todavía no son claros. (23,24,48)

El cigarrillo contiene más de 40,000 productos químicos, los cuales tienen diversos componentes tóxicos bien identificados debido a sus efectos mutagénicos y cancerígenos, el humo del cigarrillo genera diversos componentes tanto en los compartimentos celulares y extracelulares, que van desde las partículas a los solutos de agua y extractos gaseosos. Los principales componentes del humo que conducen a muchos de los efectos deletéreos incluyen la nicotina, alquitrán, amoníaco, monóxido de carbono, dióxido de carbono, formaldehído, acroleína, acetona, benzopirenos, hidroxiquinona, óxidos de nitrógeno y el cadmio. Muchos de estos agentes son conocidos por ser cancerígenos y citotóxicos. (49)

Dentro de los cancerígenos relacionados con el CaP, el cadmio es un contaminante ambiental significativo que resulta de la minería y la fundición de zinc, diversos usos industriales, la combustión de los residuos urbanos y los combustibles fósiles así como en el humo del cigarrillo.

La exposición a esta sustancia puede ser tanto ambiental como laboral donde se relaciona en diversas publicaciones su efecto carcinogénico, siendo incluido en la lista del Programa Nacional de Toxicología de los E.E.U.U donde se clasificó como una sustancia que puede preverse como un carcinógeno humano, además la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer considera al cadmio como un carcinógeno categoría I (nivel más alto). (5) Existen diversos estudios epidemiológicos de exposición directa al cadmio, tanto laboral como ambiental y su relación con la incidencia de CaP. (42,50)

El cadmio se distribuye de manera uniforme entre las células epiteliales y estroma prostático normal, estudios experimentales en ratas revelaron que

después inyectar cadmio directamente en la superficie prostática, había una alta incidencia de Neoplasia intraepitelial prostática en un plazo de 270 días. Además in vitro se provocó una transformación maligna de las células epiteliales prostáticas y aumento en su proliferación. ⁽⁵¹⁻⁵³⁾

No existe un mecanismo claro de lesión celular, aunque se sugiere que la acción mitogénica del cadmio es debido a la pooxidación celular debido al bloqueo de la acción antioxidante del selenio, que a su vez puede ser prevenida mediante la administración de zinc. El zinc y el cadmio tienen efectos antagónicos ya que se observó de igual manera que al inyectar zinc sobre tejido prostático en las ratas se inhibe el efecto cancerígeno. ⁽⁵³⁾

TABAQUISMO Y ALTERACIONES MOLECULARES

Un trabajo reciente demostró la influencia del tabaquismo activo en varias secuencias de la hipermetilación de citosina - guanina dentro de varios genes en muestras de tejido de carcinoma de próstata. Estos tumores tienen un alto grado de hipermetilación-citosina-guanina, y se ha asociado a hipermetilación aberrante en pacientes fumadores, influyendo así tanto en la progresión como en el pronóstico a través de este mecanismo. Aunque los tamaños de las muestras de estos estudios fueron limitados la hipermetilación favorece a la inactivación de la transcripción de genes supresores tumorales contribuyendo al desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

Se han estudiado diversos genes asociados con CaP, sin embargo el más consistente es la hipermetilación del GSTP1, el cual no solamente ha sido señalado como específico de este tumor sino que también es prevalente en las Neoplasias Intraepiteliales Prostáticas de alto grado proponiendo su uso como un biomarcador tumoral para diagnóstico. ^(54,55).

FISIOPATOLOGIA DEL CANCER DE PRÓSTATA

El CaP se desarrolla al alterarse la homeostasis en el equilibrio entre la división y la muerte celular, que ocasiona un crecimiento tumoral no controlado. Después del evento de transformación inicial, se presentan mutaciones de múltiples genes. Más del 95% de los casos de cáncer de próstata son adenocarcinomas. Aproximadamente el 4% de los casos de CaP tienen morfología de células transicionales. Algunos casos presentan una morfología neuroendocrina. El carcinoma de células escamosas constituye el 1%. El 70% de los casos de cáncer se desarrolla en la zona periférica, 15-20% en la zona central y 10 -15% en la zona transicional. La mayoría de los Ca P son multifocales encontrándose involucradas múltiples zonas de la próstata al mismo tiempo. En la próstata existen dos tipos de células epiteliales: una capa simple de células planas basales y una capa simple de células lumbinales, secretoras cilíndricas. En el cáncer se presenta una disrupción de la barrera de células basales entre los ductos prostáticos y el estroma. Esta disrupción permite la invasión de células lumbinales hacia el estroma que conlleva a migración de dichas células hacia el resto del organismo. ⁽⁵⁶⁾

SISTEMA DE GRADUACIÓN DE GLEASON

Aunque existen numerosos sistemas de clasificación para el adenocarcinoma de próstata, la clasificación más utilizada es la desarrollada por Donald Gleason y Mellinger en 1974. Es un sistema estandarizado para determinar el grado de cambios histológicos en la estructura de las glándulas prostáticas pudiendo predecir con ello la progresión del CaP. La escala va de 1 a 5, siendo el grado 1 el mejor organizado y el 5 el que menos organización presenta. En general mientras que el grado de Gleason incrementa, el tamaño y la forma de las glándulas es menos uniforme. En cáncer avanzado,

Gleason 4 o 5, las glándulas se observan muy delgadas o bien puede no existir ni siquiera estructura glandular. (Fig4.0).⁽⁵⁶⁾

Fig. 4.0 Patrón de diferenciación celular en escala de Gleason

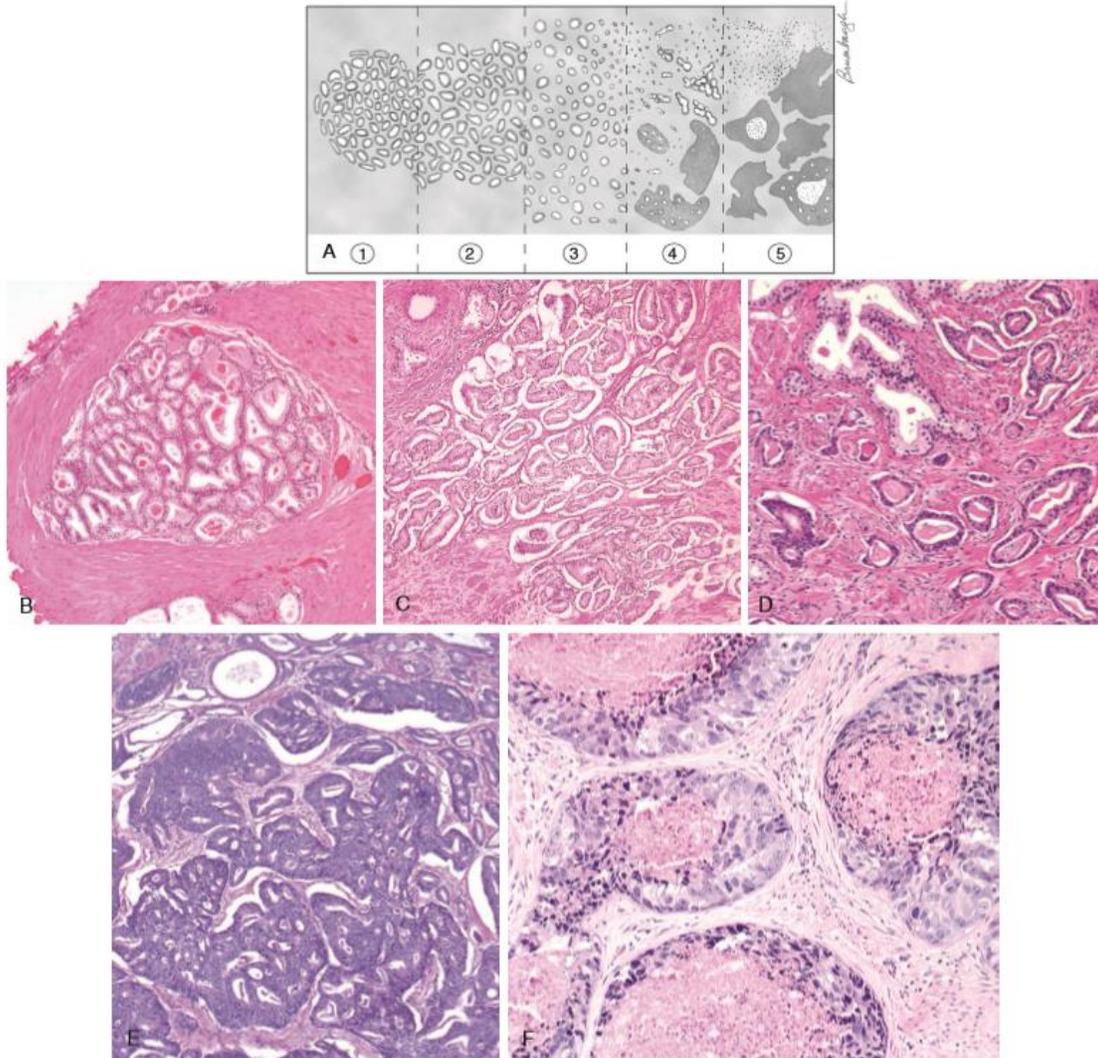


Fig. 4.0 A) Diagrama esquemático de la Escala de graduación de Gleason, B) Patrón de Gleason 1, C) Patrón de Gleason 2, D) Patrón de Gleason 3, E) patrón de Gleason 4 F) Patrón de Gleason 5

| Patrones de Gleason. Sociedad Internacional de Patología Urológica 2005 |
|--|
| <p>Patrón 1. Nódulos circunscritos, bien delimitados, uniformes, de redondos a ovalados, con acinos de tamaño mediano (más largos que en el patrón 3).</p> |
| <p>Patrón 2. Al igual que el patrón 1 son bien circunscritos, sin embargo al borde del tumor pueden tener infiltración mínima. Las glándulas son menos laxas y menos uniformes que en el patrón 1</p> |
| <p>Patrón 3. Unidades glandulares discretas Glándulas más pequeñas que en el patrón 1 y 2 Infiltrados en y entre los acinos no neoplásicos prostáticos Marcada variación entre tamaño y forma celular</p> |
| <p>Patrón 4 Glándulas microacinares fusionadas Glándulas largas cribiformes Glándulas cribiformes Glándulas hipernefomatoides</p> |
| <p>Patrón 5 Esencialmente no se encuentra diferenciación glandular Se encuentra compuesta por láminas sólidas, cuerdas o células individuales Comedocarcinoma con necrosis central circunscrita por masas sólidas, papilares o cribiformes.</p> |

Debido a que en el CaP pueden existir diferentes grados de diferenciación y estructuras glandulares, y que éstos patrones histológicos pueden influenciar en la predicción del pronóstico clínico, se establece una escala numérica en donde las estructuras visualizadas primarias (patrón predominante) y secundarias (segundo más predominante) serán sumadas entre sí para poder obtener una escala final denominada escala de Gleason. Si el tumor tiene un solo patrón histológico, entonces uniformemente se les otorgará tanto a las estructuras primarias como secundarias el mismo grado.

Los rangos de la escala de Gleason pueden ir desde un Gleason 2 (1+1= 2), el cual representa tumor uniformemente bien diferenciado y compuesto sólo de Gleason 1, hasta una escala de Gleason 10 (5+5=10) el cual representa tumores completamente indiferenciados ⁽⁵⁶⁾.

PANORAMA GENERAL DEL TABAQUISMO.

La OMS define al tabaquismo como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central.

Es una de las drogas más adictivas aún más que la cocaína y la heroína, representando uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, al ser la primera causa prevenible de muertes, discapacidad y enfermedades en el mundo, pues la mitad de las personas que consumen tabaco mueren por enfermedades asociadas a este. En la actualidad más de 1000 millones de personas fuman tabaco en todo el mundo, falleciendo alrededor de seis millones de personas por causas atribuibles al consumo de este, de los cuales cinco millones lo consumen o han consumido directamente y más de 600,000 son no fumadores expuestos al humo de tabaco ajeno; se espera que para el año 2030 la cifra anual de fallecimiento supere ocho millones. ^(46,57)

México ocupa el sexto lugar mundial en número de fumadores y el segundo en fumadoras. De acuerdo con la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos (por sus siglas en inglés GATS) del 2009, el 15.9 % de la población mayor de 15 años es fumadora lo que representa 10.9 millones de mexicanos fumadores, siendo el 24.8 % (8 millones) de hombres y 7.8 % (2.8 millones) de mujeres. ^(46,58)

La Encuesta Nacional de Adicciones 2011 (ENA 2011), reporta una prevalencia del consumo activo de tabaco de 21.7 lo que corresponde a 17.3

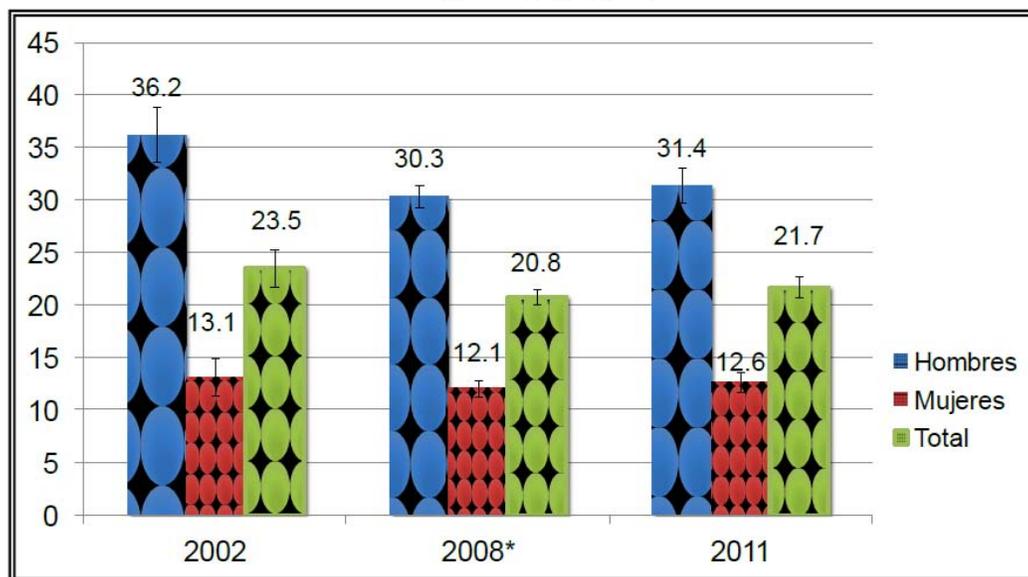
millones de fumadores. El 31.4 % de los hombres y el 12.6% de las mujeres son fumadores activos (12 millones de hombres y 5.2 millones de mujeres). El 8.9 % de la población en este grupo reporto ser fumador diario (7.1 millones); el 13.2% de los hombres y 4,8% de las mujeres fuman diariamente. (Cuadro 4.0 y Gráfica 1.0) ^(46,58)

Cuadro 4.0 Fumador Activo, Ex fumador y Nunca ha fumado. Población de 12 a 65 años

| Consumo de tabaco | 2011 | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Hombres | Mujeres | Total |
| Porcentaje (IC 95%) | | | |
| Fumador Activo | 31.4 (29.8 - 33.1) | 12.6 (11.7 - 13.6) | 21.7 (20.7 - 22.7) |
| Fumador Diario | 13.2 (12.1 - 14.5) | 4.8 (4.2 - 5.5) | 8.9 (8.2 - 9.6) |
| Fumador Ocasional | 18.1 (16.9 - 19.5) | 7.8 (7.1 - 8.7) | 12.8 (12.1 - 13.6) |
| Ex Fumador | 30.9 (29.2 - 32.6) | 22.2 (20.9 - 23.4) | 26.4 (25.4 - 27.4) |
| Ex Fumador Diario | 9.1 (8.2 - 10.1) | 3.7 (3.1 - 4.4) | 6.3 (5.8 - 6.9) |
| Ex Fumador Ocasional | 21.7 (20.4 - 23.1) | 18.5 (17.3 - 19.8) | 20.1 (19.2 - 21.0) |
| Nunca ha fumado | 37.8 (36.2 - 39.3) | 65.2 (63.7 - 66.6) | 51.9 (50.7 - 53.1) |

México Encuesta Nacional de Adicciones 2011 ⁽⁴⁶⁾

Gráfica 1.0 Prevalencia de consumo activo de tabaco según sexo. Población de 12 a 65 años en México.



Encuesta Nacional de Adicciones 2002, 2008 y 2011.⁽⁴⁶⁾

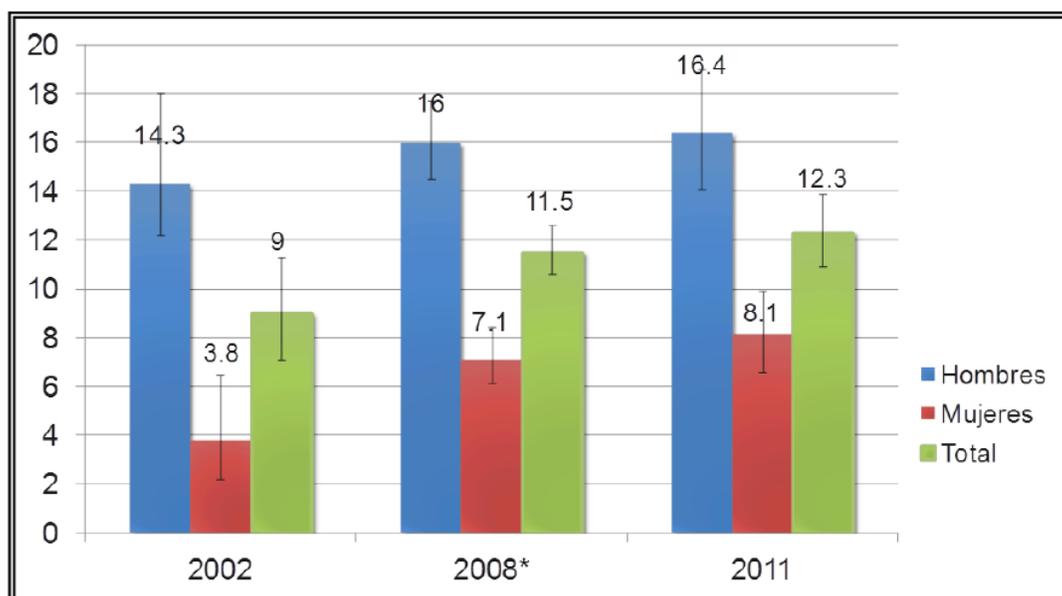
A nivel nacional en la población de 12 a 17 años la prevalencia de fumadores activos es de 12.3% (1.7 millones de adolescentes fumadores), de 16.4 % en hombres (1.1 millones) y de 8.15 % en mujeres (539 mil), de estos solo el 2% (263 mil adolescentes) fuman diariamente. Los fumadores adolescentes activos que fuman diariamente inician su consumo en promedio a los 14.1 años, siendo entonces la edad crítica de inicio para el consumo diario de tabaco entre los 15 y los 17 años. (Cuadro 4.1 y gráfica 1.1)

Cuadro 4.1 Fumador activo, Ex fumador y Nunca ha fumado. Población de 12 a 17 años

| Consumo de tabaco | | | |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Hombres | Mujeres | Total |
| Fumador Activo | 16.4 (14.2 - 18.8) | 8.1 (6.7 - 9.9) | 12.3 (11.0 - 13.8) |
| Fumador Diario | 2.8 (1.9 - 4.0) | 1.1 (0.6 - 2.0) | 2.0 (1.4 - 2.7) |
| Fumador Ocasional | 13.6 (11.5 - 16.1) | 7.0 (5.7 - 8.6) | 10.4 (9.0 - 11.9) |
| Ex Fumador | 10.9 (9.0 - 13.2) | 8.8 (6.8 - 11.3) | 9.9 (8.4 - 11.6) |
| Ex Fumador Diario | 0.3 (0.2 - 0.5) | 0.3 (0.1 - 0.8) | 0.3 (0.2 - 0.5) |
| Ex Fumador Ocasional | 10.7 (8.7 - 12.9) | 8.5 (6.5 - 11.0) | 9.6 (8.1 - 11.3) |
| Nunca ha fumado | 72.7 (69.7 - 75.4) | 83.1 (80.3 - 85.5) | 77.8 (75.7 - 79.7) |

México Encuesta Nacional de Adicciones 2011 ⁽⁴⁶⁾

Gráfica 1.1 Fumador activo, Ex fumador y Nunca ha fumado Población de 12 a 17 años



México Encuesta Nacional de Adicciones 2011 ⁽⁴⁶⁾

Esto tiene impacto si se considera que la edad a la que se comienza el consumo de tabaco es un factor importante en la severidad de la adicción y en la intensidad del consumo durante su vida adulta. De modo que un individuo que comienza a consumir tabaco a una edad temprana tiene mayor probabilidad de que aumente el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el tabaco y mayor dificultad para dejar de fumar. Los fumadores que se convierten en adictos al tabaco durante su juventud tienen mayor riesgo de contraer y sufrir enfermedades relacionadas con el consumo del tabaco. ⁽³⁾

En el grupo de 18 a 65 años de edad la prevalencia del consumo de tabaco es de 23.6%, lo que corresponde a 15.6 millones de adultos fumadores, 11 millones de hombres lo que corresponde al 34.6 % y 4.6 millones en mujeres correspondiendo al 13.5%.

De estos el 10.3 % (6.8 millones) son fumadores diarios, 15.5 % de los hombres y 5.5 % de las mujeres. Es importante señalar que los adultos son principalmente fumadores ocasionales (13.3%). La prevalencia de ex fumadores es de 29.7% (19.7 millones de personas), 35.14% en los hombres y 24.7% en las mujeres. El 46.7% (30.1 millones) de los adultos mexicanos nunca ha fumado. Esta es proporción es significativamente mayor en el grupo de las mujeres comparado con los hombres (61.7 vs 30.3% respectivamente

Se ha encontrado que el consumo promedio de cigarros entre los fumadores adultos aumenta al aumentar la edad de los mismos encontrándose que en el grupo de 18 a 24 años la media de consumo de cigarros se estimó en 5.3 cigarros, en el grupo de 25 a 44 años en 6.1 y en el grupo de 45 a 65 años fuman en promedio 7.9 cigarros al día. (Cuadro 4.2)

Cuadro 4.2 Fumador activo, Ex fumador y Nunca ha fumado. Población de 18 a 65 años

| Consumo de tabaco | Hombres | Mujeres | Total |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Fumador Activo | 34.6 (32.7 - 36.5) | 13.5 (12.5 - 14.6) | 23.6 (22.5 - 24.8) |
| Fumador Diario | 15.5 (14.2 - 16.9) | 5.5 (4.8 - 6.3) | 10.3 (9.6 - 11.1) |
| Fumador Ocasional | 19.1 (17.7 - 20.7) | 8.0 (7.1 - 9.0) | 13.3 (12.5 - 14.2) |
| Ex Fumador | 35.1 (33.2 - 37.1) | 24.7 (23.3 - 26.2) | 29.7 (28.6 - 30.9) |
| Ex Fumador Diario | 11.0 (9.9 - 12.3) | 4.3 (3.6 - 5.1) | 7.5 (6.9 - 8.2) |
| Ex Fumador Ocasional | 24.1 (22.6 - 25.7) | 20.4 (19.0 - 21.9) | 22.2 (21.2 - 23.3) |
| Nunca ha fumado | 30.3 (28.5 - 32.0) | 61.7 (60.1 - 63.4) | 46.7 (45.4 - 48.0) |

México Encuesta Nacional de Adicciones 2011 ⁽⁴⁶⁾

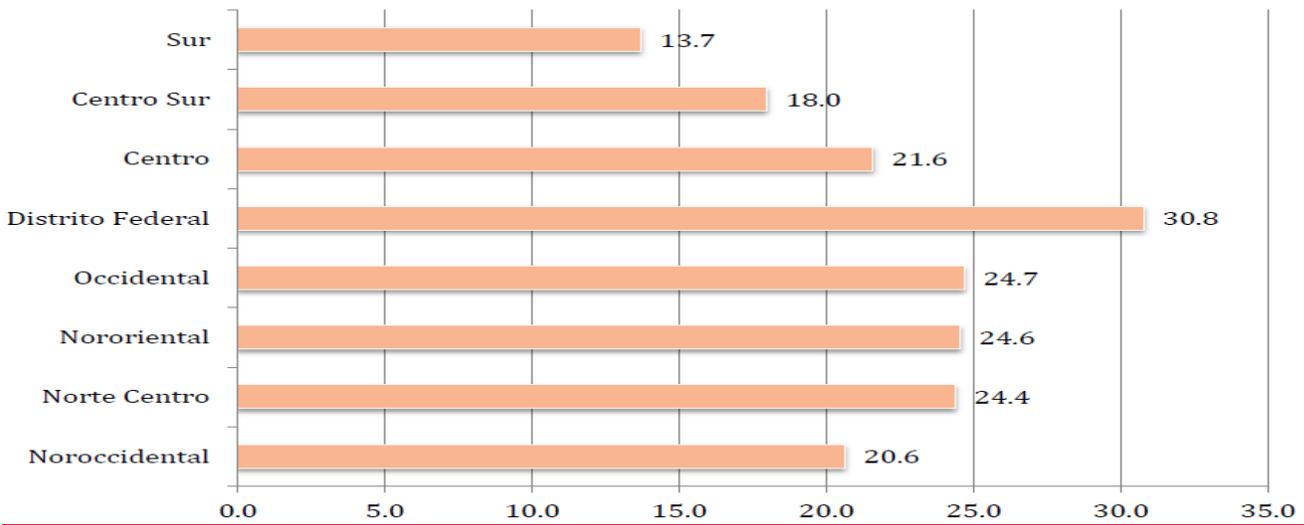
Aunque las poblaciones de fumadores activos se estime entre las edades de 12 a 64 años, el grupo etario más activo en el consumo de tabaco es el de 15 a 44 años que concentra aproximadamente el 44.7 % de la población total del país. ⁽⁴⁶⁾

PERFIL DEMOGRAFICO EN MÉXICO

En México los fumadores diarios fuman en promedio 6.5 cigarros al día, los hombres 6.8 y las mujeres 5.6. El tiempo en que un fumador tarda en encender su primer cigarro del día es uno de los indicadores más importantes de la adicción, registrándose que un 11.4 % de los fumadores activos en nuestro país fuma su primer cigarro 30 minutos después de despertarse, siendo similar entre hombres y mujeres (12.6 % y 8.6% respectivamente) ^(46,57)

En cuanto a la distribución del consumo de tabaco por estados el Distrito Federal presenta la prevalencia estimada más alta en el país (30.8%), seguido de la región occidental (Zacatecas, Aguascalientes, Jalisco, Colima y Nayarit) que reporta una prevalencia de 24.7%. En orden descendiente se encuentra la región Nororiental (Nuevo León, Tamaulipas y San Luis Potosí), con una prevalencia del 24.6 %, la región Norte Centro (Coahuila, Chihuahua y Durango) de 24.4%, la región Centro (Puebla, Tlaxcala, Morelos, Estado de México, Hidalgo, Querétaro Y Guanajuato) de 21.6% y la región Noroccidental (Baja California Norte y Sur, Sonora y Sinaloa) Con una prevalencia del 20.6%. Las prevalencias más bajas se observaron en las regiones Centro Sur (Veracruz, Oaxaca, Guerrero y Michoacán) y Sur (Yucatán, Quintana Roo, Campeche, Chiapas y Tabasco) con una prevalencia de 18 % y 13.7 % respectivamente, siendo el consumo de tabaco mayor en las poblaciones urbanas que en las rurales (Gráfica 2.0) ⁽⁴⁶⁾

Gráfica 2.0 Porcentaje de fumadores activos según región.



Población de 12 a 65 años en México. Encuesta Nacional de Adicciones 2011. ⁽⁴⁶⁾

El tabaquismo representa un importante problema de salud en el país, el cual además constituye un importante problema económico, ya que los costos de la atención médica de las enfermedades asociadas al tabaquismo se estimaron para 2009 en montos que van desde 23 mil millones de pesos a 43 mil millones de pesos, esto por tan solo cuatro de las enfermedades más estudiadas atribuibles al consumo de tabaco. Se estima que para México el gasto total anual del sistema de salud por la atención de las enfermedades asociadas al tabaco asciende a cerca de 45mil millones de pesos.

La mortalidad por neoplasias asociadas a tabaquismo en México en el 2009 fue de 136,960 sujetos, con un total de 85 256 hombres y 51 683 mujeres, con una tasa de 127.3 por cada 100 000 habitantes. El mayor porcentaje de defunciones se relaciona con edades mayores, ya que es donde las condiciones y el tiempo de consumo de tabaco se hace mayor. ⁽⁵⁷⁾

Las entidades federativas en México que más registros de defunciones presentaron para este grupo de enfermedades son: Sonora con una tasa de 17.9%, Sinaloa 17.8% y el Distrito Federal con 17.2%. ⁽³⁾

| Mortalidad por neoplasias relacionadas al tabaquismo. México 2009 | | |
|---|---------------|-------------|
| Entidad | Defunciones | Tasa |
| Aguascalientes | 156 | 13.7 |
| Baja California | 407 | 12.9 |
| Baja California Sur | 81 | 14.3 |
| Campeche | 64 | 8.0 |
| Coahuila | 372 | 14.2 |
| Colima | 77 | 12.8 |
| Chiapas | 295 | 6.5 |
| Chihuahua | 503 | 14.8 |
| Distrito Federal | 1,522 | 17.2 |
| Durango | 182 | 11.7 |
| Guanajuato | 504 | 10.0 |
| Guerrero | 282 | 9.0 |
| Hidalgo | 239 | 9.9 |
| Jalisco | 956 | 13.6 |
| México | 984 | 6.6 |
| Michoacán | 538 | 13.6 |
| Morelos | 178 | 10.6 |
| Nayarit | 157 | 16.2 |
| Nuevo León | 699 | 15.7 |
| Oaxaca | 284 | 8.0 |
| Puebla | 393 | 7.0 |
| Querétaro | 156 | 9.1 |
| Quintana Roo | 68 | 5.2 |
| San Luis Potosí | 285 | 11.5 |
| Sinaloa | 473 | 17.8 |
| Sonora | 449 | 17.9 |
| Tabasco | 199 | 9.7 |
| Tamaulipas | 474 | 14.8 |
| Tlaxcala | 64 | 5.6 |
| Veracruz | 854 | 11.7 |
| Yucatán | 176 | 9.2 |
| Zacatecas | 173 | 12.5 |
| EUM | 12,244 | 11.4 |

Tasa de mortalidad por neoplasias relacionadas al tabaquismo, por entidad. México, 2009



Las entidades federativas que más registros de defunciones presentaron para este grupo de enfermedades son: Sonora con una tasa de 17.9%, Sinaloa 17.8% y el Distrito Federal con 17.2%.

Tasa por 100 000 habitantes.

Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones 1998-2009. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 01 septiembre 2011].

Fig4.0. Mortalidad por neoplasias asociadas al tabaquismo por edad 1998-2008. Tasas por 100,000 habitantes. (3)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre hábito tabáquico y el riesgo de cáncer de próstata en una muestra de hombres residentes en la Ciudad de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

METODOLOGÍA

- Determinar y comparar el reporte de tabaquismo en sujetos con y sin cáncer de próstata
- Comparar el reporte de tabaquismo entre sujetos con cáncer de próstata de alto grado (Gleason 7 o mayor) y bajo grado (Gleason menor a 7).
- Evaluar la asociación entre tabaquismo y riesgo de cáncer de próstata; así como, la asociación entre tabaquismo y riesgo de cáncer de próstata de alto y bajo grado en hombres residentes en la Ciudad de México.

Como parte de un estudio retrospectivo, observacional de casos y controles poblacionales que se está llevando a cabo en la Ciudad de México, se analizó la información correspondiente a 106 casos de cáncer de próstata identificados en el Hospital General de México y los 210 controles poblacionales pareados por edad \pm 5 años con el caso índice.

CRITERIOS DE INCLUSION

CASOS

Casos incidentes de cáncer de próstata, histológicamente confirmados, identificados en el Hospital General de México (SSA) entre noviembre del 2011 y junio del 2013.

Residencia mínima de un año en la Ciudad de México

Edad mínima de 25 años y sin antecedentes de ningún otro tipo de cáncer.
No hubo restricción para la entrada al estudio por estadio clínico.

CONTROLES

Hombres sin cáncer de próstata, pareados por edad (\pm 5 años),

Con mínimo de 1 año de residencia en la Ciudad de México y sin antecedentes de algún tipo de cáncer.

CRITERIOS DE EXCLUSION

CASOS

Hombres que no residieran en el DF o bien que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

CONTROLES

Hombres que no residieran en el DF o bien que no dieron su consentimiento para participar en el estudio

Como consideración adicional no fueron incluidos como potenciales controles aquellos sujetos que manifestaron la presencia de sintomatología asociada con probable enfermedad benigna o maligna de próstata (ej. Disuria, hematuria etc.) o aquellos que en su caso reportaron un estudio previo de antígeno prostático específico $>$ a 4 ng/ml.

SELECCIÓN DE CASOS

Los casos fueron identificados en la consulta externa de urología en el Hospital General de México, una vez que contaban con la confirmación histopatológica y antes de que recibieran algún tipo de tratamiento. El médico encargado de la consulta, informó al entrevistador del proyecto acerca del potencial caso y en un área designada para llevar a cabo la entrevista, a cada uno de los potenciales casos se les aplicó un cuestionario estructurado,

mediante el cual, se evaluó el cumplimiento de los criterios de inclusión al estudio. Una vez verificado que los sujetos eran elegibles, se les explicó en qué consistiría su participación en el estudio y el contenido de la carta de consentimiento informado.

SELECCIÓN DE CONTROLES

Los controles fueron seleccionados a través del marco muestral de la Secretaría de Salud, una vez identificados los casos. El Marco Muestral Maestro (MMM) es la base muestral de viviendas para las encuestas que conforman el Sistema de Encuestas Nacionales de Salud y comprende Áreas Geoestadísticas Básicas (AGEB), que son agrupamientos convencionales de 20 a 80 manzanas en las zonas urbanas. Las AGEB se agrupan en Unidades Primarias de Muestreo (UPM) para fines de selección muestral.

Para el Distrito Federal se seleccionó un número variable de UPM con base en el número de habitantes. De esta forma se contó con una lista de manzanas y un croquis para la localización de cada uno de ellas. Subsecuentemente en cada manzana se seleccionó una vivienda en donde se indagó sobre la presencia de un hombre que cumpliera con los criterios de elegibilidad establecidos para el estudio y aceptara participar. En caso de que existiera más de un hombre elegible se procedió a elegir a un participante en forma aleatoria. Por el contrario, si en el domicilio no se encontraba un hombre elegible o bien no se contó con la aceptación para participar en el estudio, se procedió a ubicar un nuevo domicilio en forma sistemática de acuerdo a los procedimientos para levantamiento de encuestas utilizados en otros estudios. En caso de que sí existía un hombre con las características requeridas, pero que no estaba presente en el momento de la visita, se hicieron hasta 3 intentos para localizarlos antes de considerar la opción de buscar otro posible participante. Al igual que para los casos con la finalidad de obtener la carta de consentimiento informado, a cada participante se le

explicó en lo qué consistió su participación y cuáles eran los objetivos del estudio.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Salud Pública y del Hospital General de México.

ENTREVISTAS

A los sujetos participantes se les aplicó un cuestionario estructurado, mediante el cual, se obtuvo de manera directa información acerca de características sociodemográficas como la edad, estado civil, escolaridad y ocupación. También se preguntó acerca de antecedentes personales de diabetes, infecciones de transmisión sexual, número de parejas sexuales y antecedentes familiares de cáncer de próstata.

En relación a tabaquismo el cuestionario incluyó preguntas acerca de consumo de tabaco (al menos más de 100 cigarrillos a lo largo de toda la vida), edad a la que empezó a fumar, si fumaba actualmente y edad a la que dejó de fumar. También se preguntó el número promedio de cigarrillos fumados a lo largo de toda la vida y el tipo de cigarrillo que fumaba (con y sin filtro o ambos).

REVISIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO

La revisión del expediente clínico se obtuvo información acerca del tipo de neoplasia y sobre la agresividad de la enfermedad, evaluada mediante la escala de Gleason.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y VARIABLES

Se realizó un análisis descriptivo de acuerdo a la condición de caso o control. Para evaluar si existían diferencias entre estos grupos se usó la prueba de chi cuadrada o ttest dependiendo del tipo de variable bajo estudio. En el caso

de variables categóricas con celdas menores a 5 se usó la prueba de Fisher exacta.

Para evaluar la asociación del tabaquismo como un factor de riesgo para cáncer de próstata la variable tabaquismo se operacionalizó de varias formas:

- 1.- Se consideró como fumador a aquel que había fumado al menos 100 cigarrillos a lo largo de toda su vida y como no fumador al que nunca había fumado o fumó menos de 100 cigarrillos a lo largo de toda la vida.
- 2.- También se usó una categorización basada en si nunca había fumado, era exfumador y si fumaba actualmente.
- 3.- Finalmente se generó otra variable que fue índice tabáquico. Para ello se tomó en cuenta el número promedio de cigarrillos fumados por día multiplicados por el número de años fumando y dividido entre 20. Esta variable se expresó como número de cajetillas/año.

La variable se categorizó como nunca, menor o igual a 4.7 y mayor a 4.7. Esta última categorización se hizo en base a la distribución de los controles tomando como punto de corte del consumo de 4.7 cajetillas por año.

La asociación entre tabaquismo y CaP se estimó mediante modelos de regresión logística no condicionada. Como potenciales confusores se incluyeron en el modelo: edad, escolaridad, estado civil, antecedentes de ITS, número de parejas sexuales, antecedentes familiares de cáncer de próstata. Para cada una de las variables de tabaquismo se generó un modelo independiente. El modelo en el que el tabaquismo fue medido como índice tabáquico, se incluyó como variable adicional de control el tipo de cigarrillo.

Para evaluar la asociación con la agresividad del tumor (grado de diferenciación celular), se realizó un análisis estratificando por Gleason <7 y Gleason ≥7.

El análisis se realizó mediante el uso del paquete estadístico STATA 13.0

RESULTADOS

Debido al pareamiento por edad en el diseño, no se observaron diferencias significativas en la edad promedio de los casos y controles. La proporción de sujetos con antecedentes familiares de CaP fue marginalmente mayor entre los sujetos con CaP que entre los controles. (10.3 Vs 4.8%; $p=0.06$).

El antecedente de Infecciones de transmisión sexual (ITS) y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida, se asociaron con un incremento significativo en el riesgo de CaP ($p=0.04$ y $p=0.03$ respectivamente).

De los 106 casos el (77.9%) tuvieron un bajo grado de diferenciación, con Gleason igual o mayor a 7. La mediana de los valores de antígeno prostático fue de 20.08 ng/ml (min=1.36 y max=1664.48)

En el cuadro 2 se muestra la asociación entre tabaquismo y CaP. Al ajustar sólo por edad, el haber fumado al menos 100 cigarrillos a lo largo de la vida entre los casos fue mayor pero no significativamente diferente que el reportado por los controles (76.4% vs 70.4%) y se asoció con un incremento no significativo del 37% en el riesgo de CaP. Al evaluar por la condición de fumador, al momento de la entrevista sólo 17% de los casos de CaP fumaban, mientras que entre los controles el 30% lo hacían. En contraste, la condición de exfumador, fue significativamente mayor entre los casos en comparación con los controles y se asoció con un incremento significativo en el riesgo de CaP, del 84% ($p=0.004$). En relación con el índice tabáquico, las categorías de alto y bajo consumo se asociaron con un incremento no significativo del riesgo de CaP; mientras que entre los sujetos que reportaron fumar

indiferentemente cigarrillos con y sin filtro, el riesgo de CaP fue 3 veces mayor que lo observado entre los no fumadores.

Después de ajustar por edad, escolaridad, antecedentes familiares de CaP, historia de diabetes, ITS y número de parejas sexuales, en comparación con los no fumadores, la condición de exfumador se asoció con un incremento significativo de dos veces más riesgo de CaP (RM: 2.17; IC95%: 1.17-4.0); en contraste, la condición de fumador actual no se asoció con el riesgo de CaP. Ambas categorías del índice tabáquico también se asociaron con un incremento significativo en el riesgo de cáncer de próstata. La asociación entre tipo de cigarrillo y CaP, se mantuvo sin modificación después de ajustar por otras variables.

Al estratificar por CaP de alto (Gleason ≥ 7) y bajo grado de diferenciación (Gleason <7), aunque los resultados no son precisos, sugieren que la asociación entre tabaquismo y CaP, es similar con ambos grupos histológicos (Cuadro 3).

Cuadro 1. Características seleccionadas de acuerdo a casos y control

| Características | Casos (n=106) | Controles (n=210) | RM*** | IC95% | Valor de p* |
|--|-------------------|-----------------------|-------|-----------|-------------|
| Edad (años) | | | | | |
| Media ± DE | 66.8 ± 8.8 | 65.8 ± 9.5 | --- | --- | 0.37 |
| Estado Civil (%) | | | | | |
| No unido | 31(29.3%) | 48 (22.9%) | 1.0 | --- | 0.22 |
| Unido** | 75 (70.8%) | 162 (77.1%) | 0.72 | 0.42-1.22 | |
| Escolaridad (%) | | | | | |
| Primaria o menos | 68 (64.2%) | 115 (54.7%) | 1.0 | ---- | 0.11 |
| Secundaria o mas | 38 (35.8%) | 95 (45.2%) | 0.69 | 0.42-1.15 | |
| Diabetes (%) | | | | | |
| No | 83 (78.3%) | 169 (80.5%) | 1.0 | --- | 0.65 |
| Si | 23 (21.7%) | 41 (19.5%) | 1.1 | 0.64-2.02 | |
| Antecedente Familiar de CaP (%) | | | | | |
| No | 95 (89.6%) | 200 (95.2%) | 1.0 | --- | 0.06 |
| Si | 11 (10.3%) | 10 (4.8%) | 2.37 | 0.97-5.80 | |
| Antecedente de ITS (%) | | | | | |
| No | 79 (74.5%) | 177 (84.3%) | 1.0 | --- | 0.04 |
| Si | 27 (25.5%) | 33 (15.7%) | 1.83 | 1.03-3.24 | |
| Número de parejas sexuales en su vida (%) | | | | | |
| <2 | 18(17.5%) | 71(34.5%) | 1.0 | --- | 0.003 |
| 3-7 | 37(35.9%) | 71(34.5%) | 2.1 | 1.1-4.0 | |
| ≥ 8 | 48 (46.6%) | 64(31.1%) | 3.0 | 1.6-5.71 | |
| Score de Gleason (%) | | | | | |
| ≤6 | 23 (22.1%) | --- | --- | --- | --- |
| ≥7 | 81 (77.9%) | --- | --- | --- | |

*. Prueba de t de student o chi2

**.: La categoría unidos incluye casados o en Unión libre

***.: Ajustadas por edad al momento de la entrevista.

ITS Infecciones de transmisión sexual

RM Razón de Momios

Cuadro 2. Asociación entre el consumo de tabaco y cáncer de próstata en hombres residentes de la Ciudad de México

| Características | Casos (n=106) | Controles (n=210) | Modelo crudo*** | | | Modelo ajustado† | | |
|-------------------------------|------------------|----------------------|-----------------|-----------|-------------|------------------|--------------|-------------|
| | | | RM | IC95% | Valor de p* | RM*** | IC95% | Valor de p* |
| Fumador (%) | | | | | | | | |
| No | 25 (23.6%) | 62 (29.5%) | 1.0 | --- | | 1.0 | -- | |
| Si | 81 (76.4%) | 148 (70.4%) | 1.37 | 0.80-2.35 | 0.26 | 1.63 | 0.90 - 2.93 | 0.10 |
| Fumador (%) | | | | | | | | |
| Nunca | 25 (23.6%) | 62 (29.5%) | 1.0 | --- | | 1.0 | -- | |
| Pasado | 63 (59.4%) | 85 (40.5%) | 1.84 | 1.04-3.24 | 0.004 | 2.17 | 1.17 - 4.0 | 0.01 |
| Actual | 18 (17.0%) | 63 (30.0%) | 0.72 | 0.36-1.46 | | 0.86 | 0.41 - 1.83 | 0.70 |
| Índice tabáquico** | | | | | | | | |
| No fumadores | 25 (23.6%) | 62 (29.5%) | 1.0 | --- | | 1.0 | -- | |
| Consumo bajo | 45 (42.6%) | 74 (35.2%) | 1.54 | 0.85-2.79 | | 4.95 | 1.90 - 12.95 | 0.001 |
| Consumo alto | 36 (33.9%) | 74 (35.2%) | 1.21 | 0.66-2.23 | 0.39 | 3.92 | 1.34 - 8.77 | 0.01 |
| Tipo de cigarrillo (%) | | | | | | | | |
| Nunca | 25 (23.6%) | 62 (29.5%) | 1.0 | --- | | 1.0 | -- | |
| Con o sin filtro | 61 (58.1%) | 135 (64.3%) | 1.13 | 0.65-1.97 | | 1.35 | 0.74 - 2.46 | 0.3 |
| Ambos | 19 (18.1%) | 13 (6.2%) | 3.54 | 1.51-8.27 | 0.004 | 4.06 | 1.65 - 9.97 | 0.002 |

*: Prueba de χ^2

** : Cajetillas por años de consumo

***: Ajustadas por edad al momento de la entrevista.

†: Ajustadas por edad al momento de la entrevista, escolaridad, antecedentes familiares en primer grado de CaP, antecedentes de diabetes mellitus e infecciones de transmisión sexual, número de parejas sexuales. El modelo índice tabáquico además se ajustó por tipo de cigarrillo.

CUDRO 3.0 ASOCIACION ENTRE EL CONSUMO DE TABACO Y AGRESIVIDAD DEL ANCER DE PROSTATA EN HOMBRES RESIDENTES DE LA CIUDAD DE MEXICO

| Características | Gleason ≤ 6 (Bajo Riesgo) | | | | Gleason ≥ 7 (Alto Riesgo) | | | |
|---------------------------|------------------------------|------|-------------|---------------|------------------------------|------|------------|---------------|
| | Casos (n=23) | RM* | IC 95% | Valor de p | Casos (n=81) | RM* | IC 95% | Valor de p |
| Fumador | | | | | | | | |
| No | 5 | 1.0 | --- | --- | 19 | 1.0 | --- | --- |
| Si | 18 | 2.44 | 0.70-8.40 | 0.2 | 62 | 1.56 | 0.83-2.97 | 0.17 |
| Fumador | | | | | | | | |
| Nunca | 5 | 1.0 | --- | --- | 19 | 1.0 | --- | --- |
| Pasado | 13 | 3.10 | 0.85-11.02 | 0.07 | 49 | 2.10 | 1.08-4.12 | 0.03 |
| Actual | 5 | 1.18 | 0.35-6.85 | 0.6 | 13 | 0.78 | 0.33-1.80 | 0.56 |
| Índice tabáquico** | | | | | | | | |
| No fumadores | 5 | 1.0 | --- | --- | 19 | 1.0 | --- | --- |
| Consumo bajo | 12 | 18.0 | 2.73-118.90 | 0.003 | 32 | 4.26 | 1.49-12.13 | 0.007 |
| Consumo alto | 6 | 9.70 | 1.52-61.51 | 0.02 | 30 | 3.06 | 1.11-8.43 | 0.03 |
| Tipo de cigarrillo | | | | | | | | |
| Nunca | 5 | 1.0 | --- | --- | 19 | 1.0 | --- | --- |
| Con o sin filtro | 14 | 1.86 | 0.51-6.70 | 0.34 | 47 | 1.31 | 0.67-2.53 | 0.42 |
| Ambos | 4 | 12.7 | 2.11-76.44 | 0.005 | 14 | 3.52 | 1.33-9.31 | 0.01 |

*Ajustados por edad, escolaridad, antecedentes familiares en primer grado de cáncer de próstata, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de infección de transmisión sexual, número de parejas sexuales.

**Ajustados por edad, escolaridad, antecedentes familiares en primer grado de cáncer de próstata, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de infección de transmisión sexual, número de parejas sexuales y tipo de cigarrillo.

DISCUSION.

Los resultados de este estudio sugieren que el hábito tabáquico puede estar asociado con el riesgo de cáncer de próstata en hombres residentes de la Ciudad de México y posiblemente no hay diferencias de acuerdo al grado de diferenciación medido a través de la escala de Gleason. Sin embargo, debido a que se trata de resultados preliminares y que la proporción de sujetos con cánceres bien diferenciados (Gleason menor de 7) es limitada en nuestro medio, esta última conclusión debe ser tomada con precaución.

Desde hace ya varias décadas diversos estudios han evaluado la asociación de tabaquismo y CaP, sin que ésta sea consistente. ^(21,59,60,61) En contraste a esto, estudios más recientes de cohortes, prospectivos y de casos y controles, han tomado en cuenta variables más específicas, encontrado al igual que en nuestro estudio asociación entre el hábito de fumar y CaP.

Uno de los estudios más recientes basados en una cohorte Suiza que incluyó a 2,368 sujetos, mostró un ligero aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad comparando ex fumadores, fumadores activos y no fumadores (1.09 y 1.1 respectivamente) en una población de obreros, con el mismo entorno laboral y factores de riesgo. En comparación con los no fumadores, los riesgos relativos (RR) fueron 1.04 y 1.06 entre los fumadores de 1-4 y 5-14 cigarrillos al día respectivamente. A diferencia de nuestro estudio y probablemente debido al número de sujetos, en éste se observó un discreto aumento en la relación de CaP y tabaquismo entre los fumadores de 15 o más cigarrillos al día durante al menos 30 años, (RR de 1.30). ⁽⁶⁴⁾

Hayes et al (1994), realizó un estudio de casos y controles buscando diferencia entre asociación de CaP y tabaquismo en sujetos de raza negra y de raza blanca y observó que no existe diferencia significativa entre el consumo del tabaco y el riesgo de CaP entre ambas razas. Sin embargo se observó un aumento en el riesgo uniforme para los fumadores de 40 o más cigarrillos diarios, entre los ex fumadores (OR=1.4, IC 95%= 1.0-1.5) y fumadores activos (OR=1.5, IC 95%=1.0-2.4). Al igual que en nuestro estudio, la duración del hábito tabáquico y el número de cigarrillos fumados (también calculado en variable paquetes-año) no se asociaron con el riesgo de cáncer de próstata para sujetos negros o sujetos blancos. Por edades, sólo los sujetos más jóvenes, de entre 40 y 59 años, mostraron un mayor riesgo, asociado a fumadores activos (OR=1.5, IC 95%=1.0-2.3) y ex fumadores (OR= 1.7, IC 95%= 1.1-2.6). Sin embargo no hubo un patrón consistente en este grupo con respecto a la cantidad o la duración del hábito tabáquico, por

lo que la conclusión general es nuevamente una positiva aunque débil asociación entre tabaquismo y CaP.⁽⁴⁴⁾

El mecanismo mediante el cual el tabaquismo favorece al cáncer de próstata no está bien establecido. Los mecanismos carcinogénicos descritos, sugieren que el tabaquismo incrementa de manera sostenida las concentraciones plasmáticas de testosterona libre y dihidrotestosterona, los cuales están bien establecidos en la carcinogénesis prostática. Por otra parte, los cigarrillos contienen una gran variedad de agentes carcinógenos, incluyendo compuestos de N-nitroso y cadmio. Este último asociado en experimentos en ratas in vivo se ha asociado a Neoplasia intra epitelial prostática (NIP) y en estudios in vitro donde se observó una transformación maligna de las células epiteliales prostáticas y aumento en su proliferación. El cadmio probablemente incrementa la mitosis celular a través de la prooxidación celular secundaria al bloqueo de la acción antioxidante del selenio⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

El humo del cigarro se ha asociado también a efectos no mutagénicos. La angiogénesis es un factor indispensable en la progresión y metástasis del cáncer. In vitro, la nicotina actúa estimulando la neovascularización y acelera así, la velocidad de crecimiento tumoral secundario a un aumento en el flujo sanguíneo.⁽⁵⁴⁾

Por otra parte, estudios recientes en muestras prostáticas de pacientes con CaP, demuestran un alto grado de hipermetilación-citosina-guanina, que se ha asociado a hipermetilación aberrante en pacientes fumadores, principalmente en el gen GSTP1. La hipermetilación favorece la inactivación de la transcripción de genes supresores tumorales contribuyendo al desarrollo y progresión del cáncer de próstata. ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

La principal fortaleza de este estudio es la forma como se midió el tabaquismo, el análisis demuestra que el usar la variable fumar como (Si vs. No) no es lo suficientemente precisa para detectar una asociación

significativa. Por el contrario, al usar la condición de fumador al momento de la entrevista, sólo el hecho de haber sido exfumador, se asocia significativamente con un incremento en el riesgo de CaP, mientras que el fumador actual no se asocia con el CaP. Este último resultado se puede explicar a que debido a la enfermedad bajo estudio o a la presencia de comorbilidades existentes los sujetos con CaP pueden haber dejado de fumar. En relación con el índice tabáquico, esta es una variable que se generó para tomar en cuenta la intensidad y duración del tabaquismo. Contrario a lo esperado no observamos una relación dosis respuesta, pero esto puede ser debido al pequeño tamaño de muestra.

La falta de relación dosis respuesta entre índice tabáquico y CaP puede ser debido a la similitud en la proporción de fumadores ubicados en las dos categorías de índice tabáquico y al limitado tamaño de muestra para observar esta tendencia. Como otras posibles explicaciones alternas para estos resultados, hay que descartar el hecho de que la población de comparación (controles) tuviera una prevalencia de tabaquismo mucho menor a lo observado en la población general. En este sentido, la prevalencia de exfumadores observada entre los controles es similar a la reportada por la encuesta nacional de adicciones 2011 (40.5% vs. 30.9%). Aunque no descartamos que existan otras variables que confundan la asociación entre tabaquismo y CaP, consideramos que esta posible explicación es poco relevante, debido a que, en el análisis estadístico tomamos en cuenta los principales factores de riesgo para CaP. Es importante destacar que si bien el antecedente de fumar indiferentemente cigarrillos con y sin filtro se asoció con un incremento en el riesgo de CaP; esta asociación puede ser debida una exposición más acentuada a los componentes del tabaco o sólo es reflejo del grado de adicción del sujeto.

CONCLUSIONES.

Hasta la fecha es el primer reporte en México sobre la asociación entre CaP y tabaquismo. Sin embargo, este estudio es un análisis preliminar de un estudio mucho más grande que incluye pacientes provenientes de otros hospitales de la Ciudad de México y sus resultados necesitan ser replicados con la muestra completa del estudio original.

Este estudio forma parte de un proyecto que fue financiado por el Fondo Sectorial de Investigación y Salud del Conacyt, bajo el convenio 140482

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for research on cancer. Globocan 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Revista Mexicana de Urología 2011;71 (Suplemento 3):3-6
3. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Compendio de mortalidad y morbilidad. Secretaria de Salud México 2008 Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mortalidad por tumores malignos en hombres 2012
5. David G. Bostwick, M.D. Harry B. Burke, Ph.D. Daniel Djakiew, Human Prostate Cancer Risk Factor; Suplement to cáncer. November 15, 2004 / Volume 101 / Number 10 2372-2397
6. Carter BS, Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate*. 1990;16:187–197
7. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic in- traepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 1996;30:138–144
8. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:461–475
9. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:1767–1776
10. Nelson, W.G, De Mazo W.B. Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2003. 349 (4): p 366-81
11. Warner HR. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radic Biol Med*. 1994;17:249–258
12. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257:1220–1224.
13. Fleshner NE, Klotz LH. Diet, androgens, oxidative stress and prostate cancer susceptibility. *Cancer Metast Rev*. 1998;17:325–330
14. Draper HH, Agarwal S, Nelson DE, Wee JJ, Ghoshal AK, Farber E. Effects of peroxidative stress and age on the concentration of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat DNA. *Lipids*. 1995;30:959–961
15. Leadon SA. Production and repair of DNA damage in mammalian cells. *Health Phys*. 1990;59:15–22
16. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257:1220–1224
17. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Available at: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1X_How_many_men_get_prostate_cancer_36.asp?sitearea=tp. Accessed April 6, 2008
18. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150:797–802
19. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol*. 1995;141: 732–740
20. Cotter MP, Gern RW, Ho GY, Chang RY, Burk RD. Role of family history and ethnicity on the mode and age of prostate cancer presentation. *Prostate*. 2002;50:216–221
21. Nomura AM, Kolonel LN. Prostate cancer: a current perspective. *Epidemiol Rev*. 1991;13:200–227
22. Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res*. 1982;42:3232–3239
23. Ghanadian R, Puah CM, O'Donoghue EP. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *Br J Cancer*. 1979;39:696–699
24. Meikle AW, Smith JA, West DW. Familial factors affecting prostatic cancer risk and plasma sex-steroid levels. *Prostate*. 1985;6:121–128

25. Hammond GL. Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age: a comparison of normal and diseased tissues. *J Endocrinol.* 1978;78:7–19.
26. Vatten LJ, Ursin G, Ross RK, et al. Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus Serum Bank in N
27. Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S. Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:1308–1311
28. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:388–395
29. Pienta KJ, Demers R, Hoff M, Kau TY, Montie JE, Severson RK. Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. *Urology.* 1995;45:93–101; discussion, 101–102
30. Kolonel LN. Nutrition and prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7:83–84
31. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS. Epidemiology of prostate cancer: molecular and environmental clues. *Urology.* 1996;48:676–683
32. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 1991;63:963–966
33. Vaijayanti V. Pethe and Bharati Bapa Molecular Genetic Etiology of Prostate Cancer *The Open Genomics Journal*, 2008, 1, 13-21
34. Steinberg GD, Epstein JI, Piantadosi S, Walsh PC. Management of stage D1 adenocarcinoma of the prostate: the Johns Hopkins experience 1974 to 1987. *J Urol* 1990; 144(6): 1425-32.
35. Carter BS, Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate* 1990; 16(3): 187- 97.
36. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C, et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 67(4): 1014-9.
37. Song LN, Herrell R, Byers S, Shah S, Wilson EM, Gelmann EP. Beta-catenin binds to the activation function 2 region of the androgen receptor and modulates the effects of the N-terminal domain and TIF2 on ligand-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 2003; 23(5): 1674-87.
38. Yang F, Li X, Sharma M, et al. Linking beta-catenin to androgen signaling pathway. *J Biol Chem* 2002; 277(13): 11336-44.
39. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 1-12.
40. Bratt O, Kristoffersson U, Lundgren R, Olsson H. Familial and hereditary prostate cancer in southern Sweden. A population-based case-control study. *Eur J Cancer* 1999; 35(2): 272-7.
41. Mendelian inheritance in man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
42. Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology.* 1990;1:107–115
43. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA. Cigarette smoking and serum sex hormones in men. *Am J Epidemiol.* 1988; 128:796–805
44. Hayes RB, Pottern LM, Swanson GM, et al. Tobacco use and prostate cancer in blacks and whites in the United States. *Cancer Causes Control.* 1994;5:221–226
45. Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:604–60
46. Encuesta Nacional de Adicciones Tabaco 2011 http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/ENA_2011_TABACO.pdf
47. Constansa LP, Ivone R, Carlos A. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo (C4) para jóvenes. *Perspect. Psicol.* / ISSN: 1794-9998 / Vol. 7 / No 2 / 2011 pp. 281-291
48. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1993;118:793–803
49. Rennard SI. Cigarette smoke in research. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 479–480

50. Elinder CG, Kjellstrom T, Hogstedt C, Andersson K, Spang G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med*. 1985;42:651–655
51. Terracio L, Nachtigal M. Oncogenicity of rat prostate cells transformed in vitro with cadmium chloride. *Arch Toxicol*. 1988;61:450–456.
52. Webber MM. Selenium prevents the growth stimulatory effects of cadmium on human prostatic epithelium. *Bio-chem Biophys Res Commun*. 1985;127:871–877.
53. Nakamura K, Yasunaga Y, Ko D, et al. Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells. *Int J Oncol*. 2002;20:543–547. 439.
54. Enokida H, Shiina H, Urakami S et al. Smoking influences aberrant CpG hypermethylation of multiple genes in human prostate carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 79–86
55. Vaijayanti V. Pethe1,2 and Bharati Bapat Molecular Genetic Etiology of Prostate Cancer *The Open Genomics Journal*, 2008, 1, 13-21 13
56. Campbells Walsh Urology. 10th edition Chapter 96 2726-2729
57. Secretaría de Salud. Sub secretaria de prevención y promoción de la salud. Dirección General De Epidemiología. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico del Tabaquismo en México. www.salud.gob.mx / www.dgepi.salud.gob.mx
58. Tabaquismo en México: Análisis y recomendaciones de mejora regulatoria. Regulación 2012- 01 Abril 2012. www.iapa.df.gob.mx.
59. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, et al. Tobacco use and prostate cancer 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991;133:437-41.
60. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Broth- erhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990;50:6836-40.
61. Mills PK, Beeson WL. Re: "Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans." (Letter). *Am J Epidemiol* 1992;135:326-7.
62. Thompson MM, Garland C, Barrett-Connor E, et al. Heart disease risk factors, diabetes, and prostatic cancer in an adult community. *Am J Epidemiol* 1989;129:511-17.
63. Michael Huncharek, MD, MPH, K. Sue Haddock Smoking as a Risk Factor for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 24 Prospective Cohort Studies *American Journal of Public Health* April 2010, Vol 100, No. 4
64. Hans-Olov Adam, Reinhold Bergstrom, Goran Encholm, Olof Nyren, Alica Wolk, Anders Ekbohm, Anders Englund and John Baron. A Prospective Study of smoking and risk of prostate Cancer. *Int. Journal of cancer* 1996 67, 764-768