

LOS PERNICIOSOS EFECTOS DEL FUMADO

Dr. Carlos Díaz Amador*

Resumen:

El fumado de cigarrillos es el mayor factor de riesgo conocido actualmente de las dos principales causas de muerte a nivel mundial, los padecimientos cardiovasculares y el cáncer. Los numerosos estudios epidemiológicos, tanto de control de casos como de cohortes, realizados especialmente en los EEUU, han demostrado fehacientemente que el fumado es el responsable de la mayoría de los casos de cáncer de pulmón, de laringe, de cavidad oral, de esófago y de vejiga que afectan a esa nación. Asimismo, el fumado está relacionado con el aumento en la incidencia de cáncer de páncreas, de riñón y de cérvix uterino.

Por otra parte, las personas que fuman están expuestas también al riesgo muy grande de sufrir y morir por padecimientos de la arteria coronaria, cerebrovasculares y del aparato circulatorio periférico.

Aparte de esa nefasta acción, causante de tanto sufrimiento, de tantas muertes, en la época de vida más productiva, el fumado también es importante factor de riesgo de los padecimientos pulmonares crónicos obstructivos y de la úlcera péptica, enfermedades que ocupan lugar importante en las estadísticas de salud a nivel mundial.

El daño producido a los fumadores, trasciende en el caso de las mujeres embarazadas al fruto de la concepción, dado que ha sido demostrado retardo en el crecimiento fetal intrauterino, cuando las madres han sido fumadoras.

Por otra parte, el daño producido por el humo de los cigarrillos, también lo sufren las personas que, sin fumar, conviven con fumadores. Esos individuos están expuestos a un mayor riesgo de sufrir cáncer de pulmón y los niños que conviven con padres que fuman sufren con mayor frecuencia bronquitis, neumonía y asma.

Introducción.

Si bien es a partir del informe presentado en 1964 al Cirujano General de los Estados Unidos, por un grupo de expertos³⁷ considerados por los industriales del tabaco de ser absolutamente imparciales y, algunos de ellos consuetudinarios fumadores, que se toma conciencia del peligro que significa el fumado del tabaco, es interesante destacar que desde el siglo XVII, Tobías Venner percibió la magnitud del daño cuando expresó: "El tabaco seca el cerebro, oscu-

rece la vista, vicia el olfato, daña el estómago, trastorna los humores y los espíritus, corrompe el aliento, induce al temblor de labios, deseca la tráquea, los pulmones y quema el corazón"¹³.

La costumbre de fumar hojas secas de tabaco la tenían los indígenas desde antes del descubrimiento del continente americano; con motivo de la colonización europea, el fumado pasa de América a Europa en el siglo XVI y después se extiende al resto del mundo. Los millones de muertes ocasionadas por el fumado se dice que es el castigo que la civilización occidental ha debido pagar por haber destruido la cultura precolombina, en la cual, la pipa de la paz tuvo un gran simbolismo.

El fumado es hoy día uno de los principales enemigos de la salud pública mundial, causante o factor asociado de muchas enfermedades, entre las cuales sobresalen varias formas de cáncer, así como los padecimientos cardiovasculares y algunas enfermedades pulmonares. Así lo indica el informe que anteriormente se menciona, presentado al Cirujano General de los Estados Unidos y así lo han confirmado numerosos estudios epidemiológicos, estadísticos, realizados posteriormente. Esto no es de extrañar si se considera que el cuerpo humano no está equipado para poder metabolizar más de 6000 compuestos químicos que contiene el humo de los cigarrillos³⁵. De estos compuestos, la nicotina, además de sus efectos deletéreos en los sistemas circulatorio, respiratorio y excretorio, posee una fuerte acción psicotrópica que convierte al fumado del tabaco en una de las más fuertes y refractarias adicciones. Esta afirmación está ampliamente documentada en dos recientes informes^{43,36} y muy bien visualizada, por Charles Lamb en 1815, cuando expresó "Esta misma noche dejaré de fumar. Seguramente que debe existir otro mundo donde éste inconquistable propósito se pueda realizar"³⁷.

Mortalidad ocasionada por el Fumado.

Al realizarse en 1988, en la ciudad de Adelaide, Australia, la Segunda Conferencia Mundial sobre Promoción de la Salud y con motivo del Día Mundial de la Salud como Primer Día sin Tabaco, el Director General de la O.M.S., Dr. Halfdan Mahler indicó que, anualmente mueren en el mundo cerca de dos y medio millones de personas como consecuencia del fumado. Esto equivale, en términos de

* Director Depto. de Nutrición. Ministerio de Salud.-.

vidas perdidas, a la caída diaria de 20 jumbos jets sin sobrevivientes, lo que haría imperativo tomar medidas inmediatas para evitar tal catástrofe.

En los Estados Unidos, aproximadamente, 390,000 personas murieron en 1985 de padecimientos atribuidos directamente al fumado de cigarrillos⁴⁵. En Canadá, un tercio de la población adulta fuma 50 billones de cigarrillos y sube anualmente 26.000 muertes prematuras debidas directamente al fumado⁴⁷.

En el estudio denominado *Cancer Prevention Study II*⁴⁶, realizado de 1982 a 1986 en 1,2 millones de personas, se encontró que la proporción de muertes totales entre fumadores y no fumadores fue de 1 en los no fumadores y 2.22 en los hombres y de 1.60 en las mujeres que fumaban de 1 a 20 cigarrillos por día y de 2.43 en los hombres y 2.10 en las mujeres que fumaban 21 y más cigarrillos diarios. Este estudio, comparado con el anterior *Cancer Prevention Study I*, realizado de 1959 a 1965, revela que el riesgo de morir por cáncer de pulmón, por padecimiento coronarios y cerebrovasculares, ha aumentado significativamente. En los hombres el riesgo de morir por cáncer de pulmón aumentó de 11.35 en el período de 1959-1965 a 22.36 en el período de 1982-1986 y, en las mujeres, pasó de 2.69 a 11.94³².

Enfermedades Cardiovasculares.

Aún, cuando no se han determinado, en forma definitiva los mecanismos físico-químicos mediante los cuales el fumado contribuye al desarrollo de las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares, la respuesta del sistema hemodinámico al fumado comprende: aumento de la presión arterial, del latido cardíaco y de la contracción miocárdica, como consecuencia del efecto de la norepinefrina liberada por la acción de la nicotina sobre los ganglios simpáticos^{5,20}. El otro componente del fumado de los cigarrillos que tiene efecto en la función cardiovascular es el monóxido de carbono. Este reduce significativamente la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina, al combinarse con ella en forma irreversible el monóxido de carbono. En consecuencia, los niveles de carboxihemoglobina se elevan y la cantidad de oxígeno disponible para el metabolismo celular disminuye¹⁸. El resultado final de la combinación de las acciones de la nicotina y del monóxido de carbono sobre el sistema cardiovascular, es el aumento de la demanda de oxígeno por parte del miocardio en presencia de una disminución en el aporte de éste, lo que eventualmente precipita la isquemia del miocardio.

En adición a los mecanismos hemodinámicos indicados, el fumado favorece el desarrollo de la arterioesclerosis, al causar, posiblemente, daño endotelial repetido, incre-

mento de la adherencia de las plaquetas, elevación del colesterol total, aumento de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de las de alta densidad (HDL), tal como han mostrado algunos estudios^{42,45}.

De los estudios estadísticos realizados, interesa destacar el del Centro Carter de la Universidad Emory en Atlanta, Estados Unidos, publicado en 1988, el cual indica la proporción de muertes, de años perdidos y de enfermedades que podrían ser evitados si se elimina determinado factor de riesgo (PARF. *Population-Attributable Risk Fractions*). Este estudio señala que en los Estados Unidos, el fumado ocasionó en 1980, 3.891.324 enfermos, 164.504 muertes y 534.870 años de vida perdidos entre las personas que sufren enfermedad cardiovascular. Asimismo el costo por atención médica de los enfermos cardiovasculares en los que el fumado fue el factor determinante, alcanzó en 1980, en los Estados Unidos, la suma de \$4,509 millones (Cuadro 1). Consecuentemente, el fumado es, junto con la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la hiperglicemia, uno de los cuatro principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular⁴⁹.

Los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 25 años por *US Department of Health and Human Services*^{40,42,45,46} y por *US Department of Health, Education, and Welfare*^{38,39} ha mostrado:

- 1- Los fumadores, tanto hombres como mujeres, tienen de dos a cuatro veces más incidencia de padecimientos de la arteria coronaria (infarto del miocardio) y de muerte súbita, que los no fumadores.
- 2- En la mujeres fumadoras existe un efecto sinérgico entre el fumado y el uso de los contraceptivos orales.
- 3- Controlada la hipertensión arterial y controlados los padecimientos de la arteria coronaria, los fumadores presentan dos veces mayor riesgo de sufrir padecimientos cerebrovasculares, hemorragia, trombosis, arterioesclerosis cerebral que los no fumadores.
- 4- El riesgo de sufrir enfermedades coronarias y cerebrovasculares está fuertemente asociados con la intensidad del fumado (número de cigarrillos, grado de inhalación, edad de inicio y número de años de fumar).
- 5- El riesgo de la enfermedad cerebrovascular, debido al fumado, es mayor en los jóvenes que en los viejos (3.7 veces más en los hombres y 4.9 veces más en las mujeres menores de 65 años y 1.9 y 1.5 veces más, respectivamente, en los de la tercera edad).

- 6- Las mujeres que fuman presentan mayor riesgo de sufrir hemorragia subaracnoidea y, si usan contraceptivos orales, el riesgo aumenta.
- 7- Los dos más importantes riesgos de enfermedad arterial periférica son el fumado y la diabetes mellitus.
- 8- Los fumadores sufren mayor prevalencia de padecimientos sintomáticos y asintomáticos de las arterias de las extremidades inferiores que los no fumadores.
- 9- Los diabéticos que fuman sufren más pronto y con mayor severidad de padecimientos vasculares que los no fumadores.
- 10- Los fumadores tienen de dos a ocho veces más muertes por ruptura de aneurismas aórticos que los no fumadores.

CUADRO No.1
ESTIMACION DE ENFERMOS, MUERTES, AÑOS PERDIDOS
Y COSTO POR ATENCION MEDICA PADECIMIENTOS
CARDIOVASCULARES COMO CONSECUENCIA DE FUMADO
HIPERTENSION ARTERIAL, HIPERCOLESTEROLEMIA
HIPERGLICEMIA E.E.U.U — 1980

	FUMADO	HIPERTEN. ARTERIAL	HIPERCOLES- TEROLEMIA	HIPERGLICEM.
Enfermos	3891324	3535970	4791370	2997190
Muertes	162504	295160	101770	187740
Años perdidos	534870	319500	159330	139630
Costo por Atención Médica*	4509	6289	7655	5289

* Millones de \$

FUENTE: White Craig C., Tolsma Dennis D., et al: Cardiovascular Disease. Closing the Gap: The Burden of Unnecessary Illness. Oxford University Press. 1987.-

Cáncer del Pulmón.

Al igual que en el caso de las enfermedades cardiovasculares, es el informe presentado al Cirujano General de los Estados Unidos en 1964 el primer reporte oficial que señala la relación entre fumado y cáncer del pulmón. Antes de esa fecha, estudios realizados en 1956, entre médicos británicos, se encontró una tasa de cáncer de pulmón de 7 por 100.000 entre no fumadores y de 166 por 100.000 entre los fumadores⁸. Posteriormente estudios realizados en 5 diferentes partes del mundo y que representan 17.5 millones de años-persona de observación⁴¹, han demostrado la consistencia, la especificidad y la coherencia de la relación entre el fumado y el cáncer del pulmón. Con base en 22 estudios realizados a nivel mundial, el Centro Carter señala 75.7% de Riesgo Atribuible al Fumado en el caso del cáncer del pulmón²⁷. Los estudios realizados han demostrado relación entre la muerte por cáncer del pulmón con el número de cigarrillos fumados¹⁷, con la intensidad de la inhalación¹⁶ y con período total del fumado¹⁰.

El riesgo de enfermedad y morir por cáncer de pulmón es de 5 a 23 veces mayor en los fumadores que en los que nunca

han fumado. Los hombres que fuman más de 40 cigarrillos diarios y las mujeres que fuman más de 31 cigarrillos por día, tienen 23 veces más riesgo de morir por cáncer del pulmón que los no fumadores⁴⁵. El riesgo en las mujeres que fuman es menor comparado con los hombres fumadores, pero significativamente mayor que en las mujeres no fumadoras⁴⁶.

Cáncer Laríngeo.

Este tipo de cáncer también está estrechamente relacionado con el fumado, tal como lo han demostrado diferentes estudios epidemiológicos, patológicos, clínicos y experimentales. Uno de esos estudios⁵⁰ determinó que el 84% de los cánceres de la laringe pueden ser atribuidos al fumado. El Centro Carter señala 74.9% de Riesgo Atribuible al fumado en el cáncer laríngeo del sexo masculino y de 70.4% en el femenino, lo cual está ligado no sólo al mayor fumado de los hombres, comparado con las mujeres, sino también a su mayor ingestión de alcohol, lo que incrementa la incidencia de este tipo de cáncer^{28,30}. Estudios epidemiológicos realizados en diferentes partes del mundo han señalado que los fumadores tienen de 2 a 27.5 veces mayor riesgo de enfermar de cáncer laríngeo que los no fumadores, en estrecha relación con la frecuencia e intensidad del fumado^{3,13}.

Cáncer Oral.

Con esta denominación se incluye el cáncer de los labios, de la lengua, del piso y cielo de la boca, de las glándulas salivares y de la faringe. Los estudios de caso y control así como los de cohorte han mostrado una estrecha relación entre el cáncer oral y el fumado. El estudio realizado entre los médicos británicos⁸ mostró una mortalidad 13 veces mayor entre los fumadores que entre los no fumadores. Poblaciones con pocos fumadores, como es el caso de los Mormones, tienen una baja incidencia y mortalidad por cáncer oral²⁴. Al igual que los pulmones y la laringe, la cavidad oral está expuesta directamente al efecto de los carcinógenos del fumado del tabaco y un similar cambio en el proceso histológico ha sido postulado¹.

Cáncer Esofágico.

Los estudios de caso-control y de cohortes indican que el fumado de cigarrillos es la principal causa del cáncer esofágico. El 78% de los casos de cáncer esofágico en los hombres y de 75% en las mujeres son atribuidos al fumado^{45,46}. La mortalidad por esta enfermedad es 1.3 a 11.1 veces mayor en los fumadores (cigarrillos, puros y pipas) que en los no fumadores⁴¹. El riesgo de enfermar de cáncer esofágico disminuye significativamente durante los primeros 6 años de haber dejado de fumar y al llegar a los 16

años sin fumar, el exfumador tiene el mismo riesgo del no fumador⁵⁰.

Cáncer de la Vejiga y Riñón.

La asociación entre el cáncer de la vejiga y el fumado ha sido señalada desde la década de los cincuenta; asociación que ha sido corroborada luego por muchos estudios epidemiológicos y experimentales. En EE.UU. el porcentaje de cáncer de la vejiga que se atribuye al fumado es de 40 a 60 entre los hombres y de 25 a 35 en las mujeres^{21,27}. El riesgo relativo de enfermar de cáncer de la vejiga es de 2 a 3 veces más entre los fumadores que entre los que no fuman y, estrechamente relacionado con el número de cigarrillos fumados (1.6 veces cuando se fuma medio paquete o menos y 5.5 veces si se fuman dos paquetes o más)^{15,41}.

Los fumadores tienen cinco veces más riesgo de enfermar de cáncer del riñón que los no fumadores⁴⁵.

Cáncer del Páncreas.

El cáncer del páncreas es posiblemente el de más sombrío pronóstico de todos los tumores malignos. Una supervivencia de 5 años de apenas 1-3%. Los estudios de casos con controles y los de cohortes han mostrado que el riesgo de desarrollar cáncer pancreático en los fumadores, es doble en comparación con los no fumadores². Aproximadamente 30% de las muertes por cáncer pancreático se atribuye al fumado^{41,45}. Por otra parte, la tasa de mortalidad por cáncer pancreático en hombres y mujeres durante el período comprendido entre 1920 y 1978 ha sido relacionado con la tendencia a fumar observada en EE.UU. en esos años⁴⁸.

Cáncer del Cervix Uterino.

El cáncer del cervix ha sido recientemente relacionado con el fumado. Aunque todavía no se ha establecido la directa relación causal, la asociación existe, dado que se ha encontrado nicotina en las secreciones del cervix en las mujeres fumadoras²⁹. Tanto los estudios prospectivos como los de caso-control han encontrado dos veces mayor el riesgo de cáncer del cervix en las mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras⁵¹.

Padecimientos Pulmonares Crónicos Obstructivos.

El fumado es el factor de riesgo más importante de los padecimientos crónicos obstructivos pulmonares. Aunque no se han determinado con seguridad los mecanismos por los cuales el fumado produce dichos padecimientos, algunos

estudios han demostrado que el fumado produce un desequilibrio entre las fuerzas proteolíticas y las antiproteolíticas, ocasionando finalmente la destrucción del parenquima pulmonar y la obstrucción al paso del aire^{4,34,52}.

En los EE.UU. la mortalidad por padecimiento pulmonares crónicos obstructivos asociados al fumado, tales como la bronquitis crónica y el enfisema, aumentó de 33.000 muertes en 1970 a 53.000 en 1980, con una mortalidad relativa hombres/mujeres de 4.3/1 en 1970 y 2.3/1 en 1980; el incremento en la mortalidad relativa por parte del sexo femenino, se debe indudablemente al aumento del fumado en las mujeres⁴³.

El informe del Cirujano General de los EE.UU. de 1984, señala que la tasa de mortalidad por enfermedades pulmonares crónicas obstructivas es en los fumadores, comparado con los no fumadores, igual o mayor aún, que por cáncer del pulmón. La mortalidad por enfermedades pulmonares crónicas es 2.2 a 24.7 veces mayor en los que fuman un paquete diario comparado con lo no fumadores⁴³. El estudio realizado entre los médicos británicos mostró una mortalidad por enfermedades crónicas pulmonares 38 veces más en los fumadores de 25 o más cigarrillos diarios, comparado con los no fumadores⁸. Asimismo otros estudios han mostrado que la mortalidad de los que fuman diariamente 1 paquete de cigarrillos es de 11.23 veces mayor y de los que fuman 2 paquetes diarios es de 21.98 veces mayor que la de los no fumadores.⁹

Padecimientos Gastrointestinales.

Existe evidencia de la asociación del fumado como factor en la patogenésis de varios padecimientos gastrointestinales. La úlcera gastroduodenal es, por ejemplo, más prevalente entre los fumadores que entre los que no fuman⁹. Algunos estudios de cohortes han mostrado que en los fumadores de medio paquete diario y en los que fuman menos de esa cantidad, la úlcera péptica duodenal y la mortalidad por dicho padecimiento es 2 $\frac{1}{2}$ y 1 $\frac{1}{2}$ veces respectivamente mayor que en los no fumadores³⁹. Por otra parte, los estudios epidemiológicos también han mostrado que los fumadores tienen más riesgo, no sólo de enfermar, sino también de mayor retraso en la cicatrización y de mayor recurrencia de las úlceras pépticas, aún con tratamiento médico^{21,22,33}.

El mecanismo por el cual el fumado actúa favoreciendo la úlcera péptica duodenal es probablemente porque el fumado inhibe el proceso de neutralización del ácido clorhídrico en el duodeno, al disminuir las secreciones alcalina pancreáticas y biliar que neutralizan el ácido que llega al duodeno¹⁹.

Efectos del Fumado durante el Embarazo.

Es bien sabido que hijos de madres fumadoras pesan en el momento del parto alrededor de 200 grm. menos que los niños nacidos de madres que no fuman. Este hecho se debe principalmente al retardo en el crecimiento fetal, que abarca tanto longitud como circunferencia craneana y torácica⁷. Como consecuencia del aumento de la carboxyhemoglobina en sangre materna y fetal, la capacidad de oxigenación disminuye, la cantidad de oxígeno que llega a los tejidos fetales es menor y el resultado final es la hipoxia fetal⁶. El fumado también aumenta el riesgo de sangrado uterino durante el embarazo, incluso desprendimiento prematuro de la placenta²⁵. Por otra parte, los hijos nacidos de madres fumadoras son más enfermizos, con menor desarrollo físico e intelectual, que los niños de madres no fumadoras⁴⁰.

Riesgos para la salud de la personas no fumadoras que conviven con fumadores.

Las personas que involuntariamente se exponen al fumado no están libres del riesgo de enfermar y morir por cáncer del pulmón. Varios estudios han revelado que en sangre, orina y saliva de personas que no fuman pero que conviven con fumadores, se encuentran componentes de humo de los cigarrillos; por ejemplo, en ambientes de personas fumadoras que presentan concentraciones de 30 ppm. de monóxido de carbono, el nivel de carboxyhemoglobina (COHb) en la sangre de los no fumadores es el mismo encontrado en la sangre de los que fuman por lo menos 5 cigarrillos diarios³¹. Por otra parte, la concentración de nicotina en la orina de los no fumadores pero que trabajan a la par de fumadores, es igual a la de los que fuman de 1 a 10 cigarrillos diarios¹².

En los niños menores de 2 años existe una significativa asociación entre la prevalencia de bronquitis y de la neumonía con el fumado de sus padres, mayor aún si ambos fuman^{11,23}. Un estudio realizado en dos grandes grupos de niños, desde su nacimiento hasta la edad de 17 años, demostró la estrecha relación del fumado de las madres con el asma de sus hijos en el 20% de los niños²⁶.

Un estudio prospectivo realizado en 1981 en 91.540 mujeres japonesas no fumadoras, mostró que la tasa de mortalidad por cáncer del pulmón de dichas mujeres estuvo directamente relacionada con la cantidad de cigarrillos fumados por sus esposos¹⁴.

Conclusión.

Los efectos perniciosos del fumado de cigarrillos sobre la salud son definitivamente alarmantes. Los estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, demuestran fehaciente e indubitadamente que el fumado de cigarrillos es el mayor y más importante factor de riesgo de dos de las principales causas de muerte actualmente, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio y cerebrovasculares). El número de muertes, como consecuencia del fumado, estimado en dos y medio millones de personas a nivel mundial y comparado por el Dr. Halfdan Mahler, Director General de la OMS en 1984, con la caída diaria de 20 aviones jumbo jets sin sobrevivientes, es impresionante y hace imperativo tomar medidas inmediatas para evitar tal catástrofe; sin embargo, no todos los países afectados por esta calamidad, entre ellos Costa Rica, realizan campañas efectivas para prevenir tan perjudicial adicción.

El pernicioso efecto del fumado en la salud pública nacional, hace necesario e impostergable, entre otras medidas, que el fumado sea parte integrante del currículum de la educación preescolar, escolar, secundaria y universitaria, a efecto de que al llegar a la edad adulta, todas las personas, sin excepción, tengan plena conciencia de que el fumado es el mayor riesgo conocido en la actualidad, de enfermar y morir a temprana edad, y que por lo tanto, desde el punto de vista cultural, el fumado se convierta en un hábito indeseable, en un acto antisocial.

Así como con decisión certera los entes estatales responsables de la salud pública toman correctas y oportunas medidas para prevenir las enfermedades transmisibles, es igualmente aconsejable que también esos entes den la debida prioridad a la prevención de un riesgo de enfermar y morir, que como el fumado provoca en la etapa de la vida de mayor productividad, tan gran número de muertes.

Aunque es cierto que en una sociedad que vive con amplia libertad y el comercio tiene el derecho de vender cuanto artículo interese al público, no menos cierto, justo y verdadero es, por razones éticas, por interés público y por el bien de la salud pública nacional, que se promulgue la legislación correspondiente a la prohibición de la propaganda comercial de un producto, tan nefasto, tan perjudicial, como son los cigarrillos y todos los derivados del tabaco.

Bibliografía.

1. Auerbach O., Hammond EC, Garfinkel L: *Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits.* Cancer 25:92-104, 1970.

2. Beck GJ, Doyle CA, Schachter EN: *Smoking and lung function*. Am Rev. Respir Dis 123:149-155, 1981.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al: *Smoking and drinking in relation to oral pharyngeal cancer*. Cancer Res 48:3282-3287, 1988.
4. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, et al: *Descriptive epidemiology bronchial reactivity in an adult population: Results from a community study*. Thorax 42:38-44, 1987.
5. Cryer P, Haymond M, et al: *Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events*. N Engl J Med 295: 573-577, 1976.
6. Christianson RE: *Gross differences observed in the placentas of smoker and nonsmokers*. Am J Epidemiol 110:178-187, 1979.
7. Davies DP, Gary OP, Elwood PC, Abernethy M: *Cigarette smoking in pregnancy: Associations with maternal weight gain and fetal growth*. Lancet 1:385-387, 1976.
8. Doll R, Hill AB: *Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors*. Br. Med J 2:1071-1081, 1966.
9. Doll R, Jones FA, Pygott F: *Effect of smoking on the production and maintenance of gastric and duodenal ulcers*. Lancet 1:657-662, 1958.
10. Doll R, Peto R: *Cigarette smoking and bronchial carcinoma: Dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers*. J. Epidemiol Community Health 32:303-313, 1978.
11. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT, Taylor B: *Parental smoking and lower respiratory illness in the first 3 years of life*. J. Epidemiol Comm Health 35:180-184, 1981.
12. Feyerabend C, Higginbottom T, Russell MAH: *Nicotine concentrations in urine and saliva of smokers and nonsmokers*. Br. J. Med 284:1002-1004, 1982.
13. Fielding Jonathan E: *Smoking: Health Effects and Control*. John M Last Maxcy, Rosenau Public Health and Preventive Medicine. 12 Edition 999-1038, 1986.
14. Hirayama T: *Nonsmoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan*. Br. Med J. 282:183-185, 1981.
15. Hoover R, Cole P: *Populations trends in cigarette smoking and bladder cancer*. Am J Epidemiol 94:409-418, 1971.
16. Hammond EC: *Smoking in relation to the death rates on one million men and women*. Natl Cancer Inst Monogr 19:127-204, 1966.
17. Kahn HA: *The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: Report on eight and one-half years of observe*. Natl Cancer Inst Monog 19:1-125, 1966.
18. Kien GS, Sherrod T: *Action of nicotine and smoking on coronary circulation and myocardial oxygen utilization*. Ann NY Acad Sci 90:161-173, 1960.
19. Kikendall JW, Evaui J, Johnson LF: *Effect of cigarette smoking on gastrointestinal physiology and neoplastic digestive disease*. J Clin Gastroenterol 6:65-78, 1984.
20. Klein LW, Gorlin R: *The systemic and coronary hemodynamic response to cigarette smoking*. NY State J Med 83:1264-1265, 1983.
21. Korman MG, Hansky J, Eaves ER, et al: *Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease*. Gastroenterology 85:871-874, 1983.
22. Lane MR, Lee SP: *Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment*. Lancet. 1:1147-1149, 1988.
23. Liard R, Perdrizet S, Reinert P: *Weezy bronchitis in infants and parents smoking habits*. Lancet 1:334-335, 1982.
24. Lyon JL, Gardner J, West DW: *Cancer in Mormon and Non-Mormons in Utah during 1967-1975*. J Natl Cancer Inst 65:1055-1061, 1980.
25. Naeye RL, Harkness WL, UTTS J: *Abruptio placental and perinatal death: A prospective study*. An J Obstet Gynecol 128:740-746, 1977.
26. O'Connell EJ, Logan GB: *Parental smoking in childhood asthma*. Ann Allergy 323:142-145, 1974.
27. Rothenberg Richard, Nasca Philip., et al: *Cancer. Closing the Gap: The Burden of Unnecessary Illness*. Oxford University Press, 30-42, 1987.
28. Rothman KR, Cristina IC, Flanders DM et al: *Epidemiology of Laryngeal cancer*. In: Sartweñ PE, ed. Epidemiologic Reviews, vol. 2. Baltimore: John Hopkins University Press, 195-209, 1980.
29. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, et al: *Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: Measuring cigarette smoking constituents in the cervix*. Cancer Res 47:3886-3888, 1987.
30. Schottenfeld D: *Epidemiology of cancer of the esophagus Semin Oncol*. 11:92-100, 1984.
31. Seppanen A: *Smoking in closed space and its effect on carboxyhemoglobin saturation in smoking and nonsmoking subjects*. Ann Clin Res 9:281-283, 1977.
32. Sherman Charles B.: *Health Effects of Cigarette Smoking*. Clinics in Chest Medicine. 12(4):643-658, 1991.
33. Sontg S, Graham DY, Belsito A, et al: *Cimetidine, cigarette smoking and recurrence of duodenal ulcer*. N. Engl J Med 311:689-692, 1984.
34. Sparrow D, O'Connor G, Colton T, et al: *The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symptoms and decreased levels of pulmonary function*. Am Rev Respir Dis 35:1255-1260, 1987.
35. Steinfeld Jesse and White Craig: *Intervention Strategies: Report of the working Group on Tobacco. Closing the Gap. The Burden of Unnecessary Illness*. Oxford University Press, 188-190, 1987.
36. Tobacco. Nicotine and Addiction. Royal Society of Canada. Ottawa.
37. US Public Health Service: *Smoking and Health Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service* (PHS publication No. 1103) Atlanta, US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, 1964.
38. US Department of Health, Education and Welfare: *The Health Consequences of Smoking: A Report to the Surgeon General: 1971* (DHEW publication No. (HSM) 71-7513). Bethesda, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Health Services and Mental Health Administration, 1971.
39. US Department of Health, Education, and Welfare: *The Health Consequences of Smoking: A report of the Surgeon General* (DHEW publication No. (PHS) 79-50065). Bethesda, US Department of Health, Education, and Welfare, Office of the Assistant Secretary for Health. Office on Smoking and Health, 1979.
40. US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking for Women: A Report of the Surgeon General* Bethesda, US Department of Health and Human Services. Public Health Service Offices of the Assistant Secretary for Health, Office on Smoking and Health, 1980.

41. US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: Cancer*. A report of the Surgeon General (DHHS publication No. (PHS) 82-50179). Bethesda, US Department of Health and Human Services, Office on Smoking and Health, 1982.
42. US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease*. A Report of the Surgeon General (DHHS publication No. (PHS) 84-50204). Bethesda. US Department of Health Human Services, Office on Smoking and Health, 1983.
43. US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Smoking: Chronic Obstructive Lung Disease*: A Report of the Surgeon General (DHHS publication No. (PHS) 84-50205). Bethesda. US Department de Health and Human Services, Office on Smoking and Health, 1984.
44. US Department of Health and Human Services: *Nicotine Addiction: A Report of the US Surgeon General* (DHHS publication No.(CDC) 88-8406). Atlanta, US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, 1988.
45. US Department of Health and Human Services: *Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress*: A report of the Surgeon General (DHHS publication No. (CDC) 89-8411) Atlanta. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989.
46. US Department of Health and Human Services: *The Health Benefits of Smoking Cessation* (DHHS publication No. (CDC) 90-8416). Atlanta. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 1990.
47. Walters David J: *The gathering momentum against tobacco*: Action by physicians in needed on all fronts. *Can Med Assoc. J.* 144 (2):134-136,1991.
48. Weiss W, Bernarde MA: *The temporal relation between cigarette smoking and pancreatic cancer*. *Am J Pub Health* 763:1403-1404,1983.
49. White Craig C., Tolsma Dennis D., et al: *Cardiovascular Disease. Closing the Gap: The Burden of Unnecesarry Illness*. Oxford University Press, 188-189,1987.
50. Wingle Dt, Mao Y, Grace M: *Relative importance of smoking as a risk factor for selected cancers*. *Can J Pub Health* 71:269-275,1980.
51. Winkelstein, W Jr: *Smoking and cervical cancer-current status: A review*. *Am J Epidemiol* 131:945-957,1990.
52. Woolkok J. Peat JK. Slome CM et al: *Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population Thorax.* 42:361-368,1987.
53. Wynder EL, Goldsmith R: *The epidemiology of bladder cancer. A second look*. *Cancer* 40:1246-1268,1977.