

ARTÍCULO DE REVISIÓN

OXIDANTES EN EL HUMO DEL CIGARRILLO Y
ENFERMEDAD CARDIOPULMONAR

CIGARETTE SMOKING AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Dr. Elías Calle Vela*, Dra. Ingrid Melgarejo Pomar**

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, recidivante y crónica que afecta el 55% de la población general y que causa muerte prematura en el 50% de los que lo padecen a través de enfermedades pulmonares, cardiovasculares y tumorales. ¹ Más del 80% de los fumadores se han iniciado en el consumo de tabaco antes de cumplir los 18 años de edad. La edad de inicio se sitúa en torno a los 13 a 14 años, detectándose una mayor precocidad en los últimos 10 años ¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última clasificación internacional (ICD-10) ha considerado la dependencia del tabaco como una enfermedad más, cuyo código de clasificación es F 17. ²³

Aunque el humo del cigarrillo es una mezcla compleja de más 4700 compuestos químicos, solo pocos componentes se han estudiado bien, entre ellos la nicotina y el dióxido de carbono, pero que son mucho menos dañino que el humo e su conjunto, pues los radicales libres y otros oxidantes presentes en altas concentraciones ¹ en el pueden ser los responsables de la mayoría de los daños funcionales y morfológicos que acompañan el hábito de fumar ² y

aún la nicotina, la sustancia orgánica más abundante en el humo del cigarrillo, tiene un efecto fundamental mediante una producción muy alta de radicales libres, particularmente del radical hidroxilo y del superóxido. ²

Aunque la combustión de todas las materias orgánicas producen radicales, los del humo no son los que se producen en el proceso de combustión sino los que se originan en las reacciones químicas que ocurre en el propio humo. Aún con materiales tan similares, el cigarrillo y la madera producen humo que contienen radicales con tiempo de vida y otras características químicas muy diferentes, incluso no todo el humo del cigarrillo tiene iguales características pues el liberado por la parte que arde (inhalaada también por lo no fumadores de la vecindad) contiene mayor cantidad de radicales libres que la corriente de humo principal que es inhalado en cada bocanada ³ y que va directo a los pulmones del fumador y aunque el filtro del cigarro normalmente retiene las partículas mayores de alquitrán, el humo que se ha filtrado continúa siendo dañino aunque menos que el de los cigarrillos carentes de filtro. ³

CARACTERÍSTICAS DEL HUMO DEL CIGARRILLO

El humo del cigarrillo puede ser separado en dos fases, la gaseosa y la sólida o alquitrán. En la fase gaseosa se han detectado las siguientes especies reactivas: superóxidos, radicales hidroxilo y peróxido, H₂O₂, oxígeno singulete, óxido Nítrico, peroxinitrito y óxido nítrico. ⁴ Sin embargo la principal fuente de subperóxido y H₂O₂ en el humo del cigarrillo es debida a los polifenoles de la fase sólida, la que contiene cientos de compuesto orgánicos, entre ellos

* Médico Neumólogo Seguro de la Banca Estatal. Docente Invitado Cátedra de Fisiopatología y Farmacología Facultad de Medicina UMSA.
Correo electrónico: ecallev@yahoo.com.es

** Médico Neumólogo. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA). Docente Investigador IBBA.
Correo electrónico: ingridmeldany@yahoo.com.ar.
Dirección: Calle Villalobos Nro. 1751. Miraflores.
Celular: 72006560
Dom: 2225989.

Autor Responsable:
Dra. Ingrid Melgarejo Pomar
Dirección Oficina: Instituto Boliviano de Biología de Altura IBBA.
Teléfono: 2242059.

la más importante son las quinonas que son una mezcla en equilibrio entre semiquinonas, hidroxiquinonas y quinonas y que están muy probablemente envueltas en la toxicidad del hábito de fumar, por que este sistema produce gran cantidad de especies reactivas de oxígeno como superóxido, H₂O₂ y el radical hidroxilo.⁵

El óxido nítrico de la fase gaseosa y el producido en los pulmones por la enzima sintetasa de óxido nítrico al reaccionar con el superóxido, originado por la autooxidación de los compuestos polifenólicos de la fase sólida forman rápidamente el peroxinitrito (ONOO) un fuerte agente oxidante y nitrante que junto a otras especies reactivas de oxígeno y nitrógeno pueden desempeñar un importante papel en las enfermedades relacionadas con el cigarrillo incluyendo el cáncer y la aterosclerosis.⁵⁻⁶

Los metales de transición (como el hierro) también están presentes en el humo del cigarrillo donde tienen un papel importante en el daño celular inducido por especies reactivas de oxígeno, dada su función en la producción de especies muy agresivas mediante las reacciones de fenton.

Al fumar se forman de hidrocarburos policíclicos aromáticos, carcinógenos tipificados por el benzopireno. Estos y otros carcinógenos son lipofílicos por lo que son metabolizados hacia metabolitos hidrofílicos para facilitar su excreción mediante la adición de grupos funcionales polares lo que se realiza por reacciones de oxidación, llevadas a cabo por monoxigenasas como las del citocromo P450. Todas estas reacciones oxidativas pueden también generar Especies Reactivas de Oxígeno que son capaces junto a las originadas en el propio humo de provocar mutaciones, así como favorecer procesos de peroxidación lipídica que explica en parte los trastornos derivados del humo del cigarrillo.^{6,7}

El humo del cigarrillo no solo produce especies reactivas de oxígeno directamente en los pulmones y el tracto aéreo, sino que también genera daños a los tejidos por el consumo de sus antioxidantes que los deja vulnerables a la acción de los radicales libres, que de otra forma serían neutralizados por los niveles normales de antioxidantes, por lo cual los fumadores tienen niveles muy bajos de vitamina C sérica y de beta caroteno y un índice antioxidante del plasma menor, independientemente del ingreso dietético de antioxidantes que también pueden verse afectados.⁸

OXIDANTES EN EL HUMO DEL CIGARRILLO Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

El humo del cigarrillo desempeña un papel importante en la patogénesis de un número de enfermedades pulmonares, no solo por los daños directos que ocasiona sino por la liberación de especies reactivas de oxígeno de los leucocitos inflamatorios, tanto neutrófilos como macrófagos, que migran dentro de los pulmones de los fumadores.⁹

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por grados variables de inflamación bronquial crónica, enfisema y por obstrucción del flujo aéreo y suele ser un trastorno progresivo vinculado al consumo de cigarrillos. En los pulmones el humo del cigarrillo inactiva al inhibidor de la Alfa - 1 Antitripsina que a su vez regula la actividad de la elastasa, enzima que degrada a las fibras elásticas por lo tanto, el exceso de la actividad de la elastasa constituye el mecanismo que induce el enfisema y el distrés respiratorio en la EPOC.⁹

Estudios iniciales mostraron una reducción del 40% de la actividad de la Alfa -1 antitripsina en fumadores comparados con no fumadores lo que parece deberse a oxidación de residuos de metionina por oxidantes del humo del cigarrillo, hecho que se ha demostrado en estudios in vitro e in vivo.¹⁰

El efecto dañino del humo del cigarrillo sobre el epitelio alveolar se manifiesta por un aumento de la pérdida de sus células y de la adherencia y lisis celular, efecto mediado por la oxidación pues se previene parcialmente por el antioxidante Glutathion.¹¹

La exposición aguda al humo del cigarrillo se inicia con un mecanismo superóxido dependiente que mediante la activación del Factor NF - kappa B y la expresión de interleucina - 8, induce infiltración de neutrófilos en las vías aéreas in vivo. Además durante el acto de fumar se produce un secuestro de los neutrófilos en el pulmón que se pudiera deberse a los efectos del estrés oxidativo provocado por la inhibición de la deformabilidad que los oxidantes causan sobre los neutrófilos, mecanismo que se pone en marcha y permite que estas células tengan tiempo para interactuar con el endotelio capilar pulmonar, lo que favorece su adherencia y transmigración a través de la membrana capilar alveolar al intersticio donde producen una gran cantidad de Especies Reactivas de Oxígeno, incluyendo al superóxido y al hipoclorito mediante la NADPH oxidasa y

mieloperoxidasa, respectivamente y que podría explicar la acción hiperoxidante del humo del cigarrillo como resultado de su efecto sobre el proceso inflamatorio.^{12,13}

Los macrófagos alveolares continúan liberando además óxido nítrico/peroxinitrito y H₂O₂ por 30 minutos después de 2 o 3 pitadas de humo in vitro. Resultados similares se han obtenido en humanos voluntarios, incluso quizás estimulen al endotelio de los vasos alveolares a producir más especies reactivas de oxígeno originando así más daño pulmonar.

La generación de especies reactivas de oxígeno en el fluido que recubre al epitelio broncopulmonar está también muy incrementada en fumadores por la presencia de cantidades de hierro libre en las vías aéreas, todo lo cual facilita la generación de radical hidroxilo vía reacción de fenton y con ello la peroxidación lipídica. El hierro intracelular contenido en los macrófagos alveolares está también aumentado y es más fácilmente liberado en adictos al tabaco, sobre todo en los que han desarrollado Bronquitis Crónica.¹⁴

Las causas del aumento del estrés oxidativo en pacientes con EPOC se deben a la gran cantidad de oxidantes presentes en el humo del cigarrillo y el aumento de las cantidades de Especies Reactivas de Oxígeno liberadas por los leucocitos, tanto en las vías aéreas como en la sangre, pero también el estrés oxidativo desempeña un papel importante en el aumento de la inflamación de las vías aéreas por la activación de factores de transcripción redox - Sensibles como el NF - kappa B y AP - 1 que regulan la expresión de genes para mediadores proinflamatorios y de protección antioxidante.¹⁵

OXIDANTES DEL HUMO DEL CIGARRILLO Y ATEROSCLEROSIS

Si la aterosclerosis se toma como una enfermedad inflamatoria, opinión muy favorecida en la actualidad, es posible que cualquier factor que incremente la inflamación acelere el proceso de aterogénesis. Para el humo del cigarrillo podría citarse la expresión de integrinas DC1841 en neutrófilos secuestrados en la circulación coronaria después de inhalar el humo del cigarrillo, las que se sabe regulan en alta la generación de superóxido de la NADPH oxidasa.¹⁶ La regulación en alta y producción de citoquinas y otros mediadores que influyen tanto en la producción de Especies Reactivas de Oxígeno por los fagocitos

como en la expresión de proteínas de adhesión en la superficie y la unión de productos originados por la peroxidación por el humo del cigarrillo de la fosfatidilcolina al receptor, para el factor antiagregante plaquetario que constituyen mediadores inflamatorios potentes y reactivos.¹⁷ El humo del cigarrillo aumenta además la adherencia de neutrófilos al endotelio, lo que se cree sea mediado por superóxido derivado de él pues es inhibido por la acción de la superóxido dismutasa (CuZnSOD).

Se conoce ahora que el endotelio vascular tiene un papel mucho más importante que el que se creía hace una década en relación con el desarrollo de la aterosclerosis por el humo del cigarrillo, la formación de una placa aterosclerótica es un complejo proceso que comienza con una disfunción endotelial ocasionada entre otros factores, por el tabaquismo pues fumar origina un Estrés hiperoxidativo, causa principal común de la disfunción endotelial y por tanto del aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y otros constituyentes plasmáticos, así como adhesión y migración de Leucocitos y monocito - macrófago mediados por LDL - oxidasa al espacio subendotelial.¹⁸ El papel central en la génesis de la aterosclerosis se le ha dado a la modificación por oxidación de las LDL y la mayoría de los estudios han demostrado que las LDL de los fumadores son más susceptibles a la oxidación, lo que es más fácilmente comprensible por la carga de Radicales Libres a que están expuestas por el humo del cigarrillo y por que la activación de las células endoteliales por el humo también genera superóxido mediante dos sistemas NADH/NADPH oxidasa y xantina - óxido reductasa, los que están envueltos en la fisiopatología de la disfunción endotelial del tabaquismo y en la evolución de la aterosclerosis mediante la formación de LDL oxidada.¹⁹

Por otro lado parece que el estrés hiperoxidativo a que está sometido el endotelio vascular por el humo del cigarrillo es responsable de una reducción de la vasodilatación dependiente

Del Oxido Nítrico que caracteriza la disfunción endotelial y favorece la aterogénesis.²⁰ El Oxido Nítrico actúa sobre las células musculares lisas de la pared de los vasos sanguíneos y provoca su relajación, por tanto posee efecto hipotensor y antiaterogénico, sin embargo la incubación de células pertenecientes al endotelio pulmonar y expuestas al humo del cigarrillo producen una disminución irreversible del óxido nítrico sintetasa endotelial en

una relación dosis dependiente lo que lleva a una reducción del óxido nítrico.²¹

A esta reducción contribuye además la producción elevada de superóxido que se une al Oxido Nítrico para generar peroxinitrito, que al eliminar oxido nítrico actúa como vasoconstrictor con lo cual puede

originar la hipertensión, mientras el peroxinitrito producido estimula la aterosclerosis por ser también un poderoso oxidante y a su vez puede dar lugar al más tóxico de estos productos, el radical hidroxilo capaz de provocar peroxidación lipídica y generación de LDL oxidada.²²

REFERENCIAS

1. Pernas Gómez M, Arencibia Flores L. Efectos sobre la salud de la exposición crónica al humo del tabaco en fumadores y no fumadores. *Rev Cubana Med. Gen. Integr* 1999;14(2):180 – 4
2. Traber MG, Van Der Vliet A, Reznick A, Cross C. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidants micronutrients supplementation? *Clin Chest Med* 2000; 21(11):173-87
3. Yamaguchi Y, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-generating species: good candidate oxidants in aqueous extract of cigarette smoke. *Jpn J Pharmacol* 2000;28(1):78-81
4. Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoue F, Nakajamat T. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implications in human cancer. *Anticancer Res* 1999; 17(1A):433-7
5. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Cir Res* 2001;87(10):840-4
6. Mac Nee W. Oxidants/Antioxidants and COPD. *Chest* 2002;117(5 Suppl 1):303s-317s
7. Morrison D, Rahman I, Lannan S. Epithelial permeability inflammation and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Int Care Med* 2001;159:473-9
8. Duthie GG, Arthur JR. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr* 1997;53:1061s – 3s
9. Morrow JD, Frei B. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med* 2000;332:1198-203
10. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals hydrogen peroxides peroxynitrate. *Annals NY Acad Sci* 1999;686:12-28
11. Pitillo MR. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 2001; 81(4):219-30
12. Mac Fadyen L, Hasting G, Mac Kintosh AM. Cross sectional study of young people awareness of involvement with tobacco marketing. *BMJ* 2001;322:513-7
13. Rugaska J, Kennedy O, Barton M, Abaunza PS, Treacy MP, Knox B. Smoking and symbolism: Children communications and cigarette. *Health Educ Research* 2001;16:131-142
14. Henningfield JE, Clayton R, Pollin W. Involvement of tobacco in alcoholism and illicit drug use. *Br J Addict* 1999;85:279-82
15. Benwell MEM, Balfour D. The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotor activity *Br J Pharmacol* 2002;105:849-56
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung and Blood Institute. World Health Organization 2002.
17. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *En the Cochrane library*, num 3;2001 Oxford:update Software
18. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest* 2001;119(6):1691-5
19. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 2000,199:831-939
20. Hughes JR, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane Library*. Num 1, 2002 Oxford: Update Software
21. Miravittles M, Fernandez I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa cribado de la EPOC en el Proyecto PADO. *Arch Bronconeumol* 2000;36:500-5
22. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Sejú JL. Tratamiento de la Bronquitis Crónica y la EPOC, *Arch Bronconeumol* 2001;35:173-8