



Tabaquismo y desarrollo de alergia durante la infancia. Mecanismos fisiopatológicos

**Dra. Arsheli Rojas Garrido,* Dr. Gerardo López Pérez,* Dra. Socorro Orozco Martínez,*
Dr. Enrique Guerrero Sánchez,* Dr. José G Huerta López***

RESUMEN

El inhalar el humo del cigarro de otra persona se denomina tabaquismo pasivo, involuntario o de segunda mano. El humo del cigarro es uno de los principales contaminantes intradomiciliarios, al cual están expuestos muchos niños. Numerosos carcinógenos y otros compuestos nocivos se han identificado en el humo del cigarro. El tabaquismo materno, principalmente in utero, se ha asociado con un riesgo elevado para el desarrollo de atopia y asma en la niñez. Se estima que los hijos de padres fumadores tienen el doble de riesgo para el desarrollo de asma. Además, el tabaquismo pasivo se asocia en los niños con un riesgo alto para el desarrollo de infecciones de oídos, senos paranasales, y de vías respiratorias inferiores como neumonía y bronquiolitis. El tabaquismo pasivo condiciona reducción en las pruebas de función respiratoria e incrementa la severidad de la sintomatología del asma y es causante de algunas complicaciones a largo tiempo, como enfermedades cardiovasculares y cáncer debido al humo del tabaco. El humo del cigarro incrementa el proceso inflamatorio de las vías respiratorias inferiores a través de diferentes mecanismos relacionados. Estos incluyen el reclutamiento de numerosas células inflamatorias, alteraciones en los subtipos celulares, amplificación de algunas funciones celulares, así como liberación de mediadores proinflamatorios. Por lo anterior, deben realizarse grandes esfuerzos para frenar el hábito tabáquico.

Palabras clave: Tabaquismo pasivo, enfermedades alérgicas, niños.

ABSTRACT

Breathing other people's smoke is called passive, involuntary or second-hand smoking. Environmental tobacco smoke is a major source of indoor air pollution to which many children are exposed. A number of carcinogens and other harmful compounds have been identified in tobacco. Maternal smoking, particularly in utero, is clearly associated with an increased risk for the later development of childhood atopy and asthma. It's estimated that children from smoking households have twice the risk of developing asthma. Moreover, passive smoking is causally associated with an increased risk of ear and sinus infections and lower respiratory tract infections such as pneumonia and bronchiolitis. Passive smoking causes a reduction in lung function and increased severity in the symptoms of asthma in children, and produces many long-term complications such as cardiovascular disease and cancers due to tobacco use. Smoking is known to increase the inflammatory burden of the lower respiratory tract through a number of related but separate mechanisms. These include the recruitment of increased numbers of inflammatory cells, alteration in cell subtypes, enhancement of some cellular functions and proinflammatory mediator release. In addition, greater effort must be spent on smoking cessation.

Key words: Passive smoking, allergic disease, children.

* Médico Residente de la Subespecialidad de Alergia e Inmunología Pediátrica.
Instituto Nacional de Pediatría.

Aunque en la cultura occidental el humo del tabaco se ha usado por más de 400 años, la inhalación del humo del cigarrillo por el hombre es un fenómeno del siglo XX



con enormes consecuencias médicas y económicas. Fumar cigarrillos es la causa principal de enfermedad previsible, de minusvalía y muerte prematura.¹ Existe fuerte asociación entre fumar cigarrillos y varias enfermedades. El humo del cigarro es uno de los principales contaminantes intradomiciliarios, al cual están expuestos muchos niños.²

En el humo del cigarro se han identificado más de 4,000 sustancias, sustancias químicas en fases sólidas (macromoléculas y partículas) y en fase gaseosa. Algunas son farmacológicamente activas, antigénicas, citotóxicas, mutágenas y carcinógenas; estos diversos efectos biológicos proporcionan un marco para comprender las consecuencias adversas del fumar.

El humo del cigarrillo es un aerosol heterogéneo producido por combustión incompleta de la hoja del tabaco. Está compuesto por gases y vapores no condensados, en los cuales hay gotitas en dispersión. El humo del cigarro que es aspirado dentro de la boca y vías aéreas, es considerado como corriente principal, mientras que el humo emitido por la combustión de la punta del cigarro que no es aspirado, se define como corriente lateral, y es la que se encuentra en mayor cantidad en el ambiente (*Figura 1*). La composición química del humo de la corriente lateral puede variar con respecto al humo de la corriente principal, debido al tiempo prolongado que cursa en una temperatura relativamente más fría. La composición del humo está influenciada por varios factores, incluyendo tipo de tabaco, temperatura de combustión, longitud del cigarrillo, porosidad del papel, aditivos y filtros. Los componentes principales de la hoja del tabaco son carbohidratos, ácidos orgánicos no grasos, compuestos nitrogenados y resinas. Las sustancias pueden estar en fase de partículas o en fase gaseosa. Las principales sustancias que se encuentran en fase de partículas son: alquitrán, hidrocarburos polinucleares aromáticos, nicotina, fenol, cresol, β -naftilamina, N-nitrosornicotina, benzo(a)pireno, oligometales (v.gr., níquel, arsénico, polonio 210), indol, carbazol y catecol. Las sustancias que más frecuentemente se encuentran en fase gaseosa son: monóxido de carbono, ácido cianhídrico, acetaldehído, acroleína, amoniaco, formaldehído, óxidos de nitrógeno, nitrosaminas, hidracina y cloruro de vinilo. Como el humo principal, el humo de la corriente lateral también contiene conocidas toxinas y carcinógenos, incluyendo monóxido de carbono, formaldehído, acroleína, benceno, y N-nitrosaminas.

La temperatura del cigarrillo varía mucho, desde 30°C en la boquilla, hasta 90°C en el extremo encendido. Cerca del 92 al 95% del peso total del humo de la corriente principal está presente en fase gaseosa, y el nitrógeno, oxígeno y bióxido de carbono, contribuyen en 85% al peso del humo. Hay aproximadamente 10^9 a 10^{10} partículas/mL emergiendo de la ceniza del cigarro, con un tamaño de las partículas principales de 0.2 μ m a 0.5 μ m, que están dentro del límite respirable.³ El diá-

metro de las partículas y la solubilidad de los componentes del humo del cigarro determinan la extensión y el área de depósito en la vía aérea y las zonas alveolares de los pulmones.

Algunos componentes actúan directamente sobre el epitelio de boca, nariz, faringe y árbol traqueobronquial, en tanto que otros se absorben hacia la sangre o se disuelven en la saliva y se degluten. Los componentes que constituyen los mayores riesgos para la salud son la nicotina y el monóxido de carbono.

La *nicotina* es el componente más característico del tabaco, es un alcaloide muy tóxico, estimulante y depresor ganglionar. Sus dos metabolitos principales son la cotinina y el tiocianato. Muchos de sus efectos están mediados por la liberación de catecolaminas. Desempeña un papel importante, aunque no exclusivo, para conservar el hábito del tabaco.⁴ Entre sus efectos se pueden citar: aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, fuerza de contracción miocárdica, consumo de oxígeno por el miocardio, circulación coronaria, excitabilidad miocárdica y vasoconstricción periférica; también aumenta la concentración sérica de glucosa, cortisol, ácidos grasos libres, la agregación plaquetaria y la liberación de ADH.

El *monóxido de carbono* es un gas tóxico que interfiere con el transporte y la utilización del oxígeno; como el humo del cigarrillo contiene 2 a 6% de monóxido de carbono, los fumadores inhalan concentraciones tan altas como 400 partes por millón (ppm) y desarrollan concentraciones elevadas de carboxihemoglobina (COHb). Los límites de COHb en fumadores son de 2 a 15%, y en no fumadores cerca del 1%. El COHb produce sus efectos adversos al reducir la cantidad de oxihemoglobina y mioglobina disponible, y desplazando hacia la izquierda la curva de disociación oxígeno-hemoglobina. Los ligeros aumentos crónicos de COHb son causa de policitemia leve y pueden producir trastornos en la función del sistema nervioso central.

El tabaquismo activo se correlaciona de modo cuantitativo con los niveles de carboxihemoglobina (COHb), por lo que puede considerarse un buen marcador de tabaquismo activo. En relación a los niños expuestos al humo del tabaco, la tasa de COHb se correlaciona con el número de cigarrillos que fuma la madre y con la COHb materna.⁵

Los principales carcinógenos identificados en el humo del cigarro son hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y nitrosaminas. Un indicador sensible de los efectos mutágenos, la valoración de intercambio de cromátides hermanas, es más alta en linfocitos de fumadores que en los que no lo son. En el humo del cigarro se identifican irritantes pulmonares y ciliotoxinas. Estas sustancias incrementan la secreción bronquial de moco y son mediadoras de disminuciones agudas y crónicas de la función pulmonar y mucociliar.

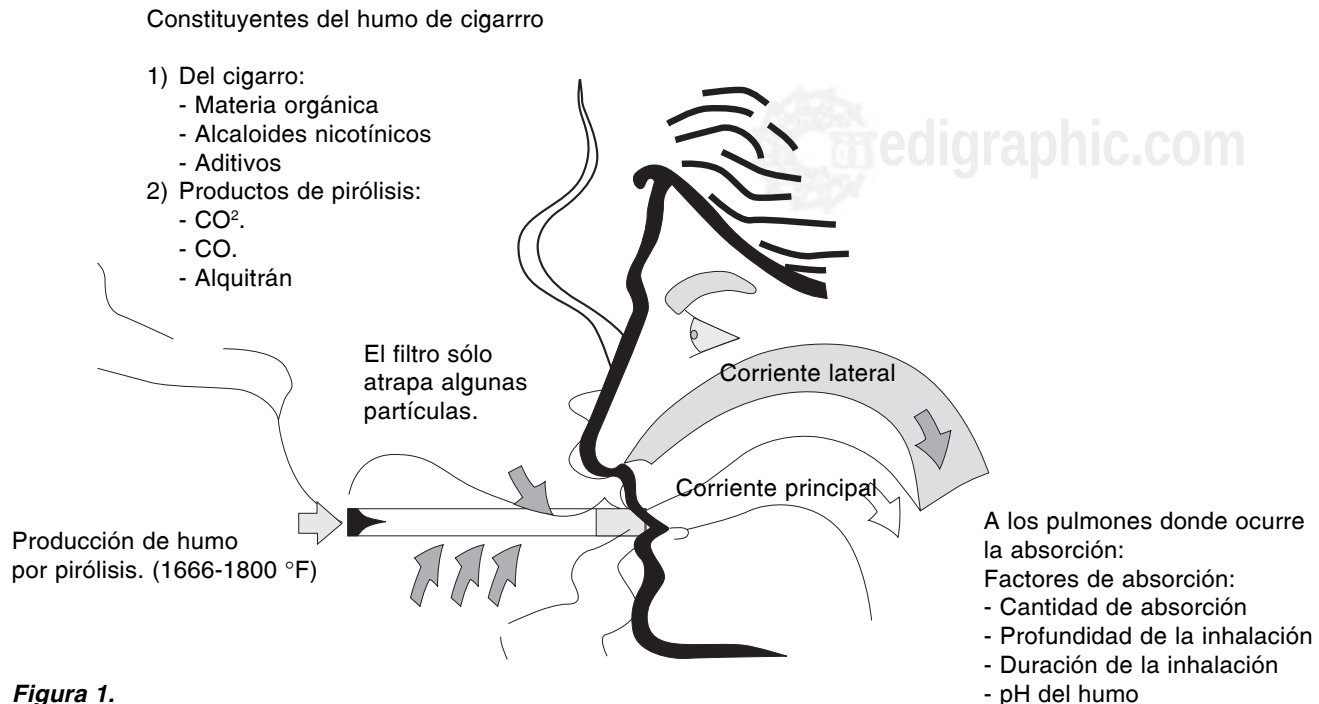


Figura 1.

El humo del cigarrillo también aumenta la permeabilidad del epitelio pulmonar.

El fumar aumenta el riesgo de progresión del asma e interfiere en el control de la enfermedad.⁶

Las personas no fumadoras también presentan una importante morbilidad por la exposición al humo del tabaco en ambientes cerrados habitados por fumadores, se les denomina *fumadores pasivos*, involuntarios o de segunda mano. El tabaquismo pasivo constituye la inhalación de una combinación de humo de ambas corrientes. Ellos inhalan el humo lateral del cigarro o el humo principal que ha sido inhalado y después exhalado por los fumadores. Entre las poblaciones con mayor riesgo de exposición al tabaquismo pasivo destaca la pediátrica, especialmente vulnerable desde el periodo fetal hasta el tercer año de vida. Esta época se caracteriza por la inmadurez anatómica y fisiológica y el mayor tiempo de exposición al ambiente doméstico.

En la población pediátrica el tabaquismo causa los siguientes efectos:

1. Toxicidad sobre el crecimiento y desarrollo

Efectos intrauterinos o prenatales

a. *Alteraciones del crecimiento fetal, incluyendo bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad.* Los hijos de madres fumadoras tienen un peso medio al nacimiento 150-200 g me-

nos y un riesgo dos veces superior de bajo peso al nacimiento y de retraso del crecimiento para cualquier edad gestacional. La talla disminuye entre 0.25 y 1.1 cm proporcionalmente al número de cigarrillos fumados.⁷ El tabaquismo materno produce daño directo fetal y alteraciones estructurales placentarias (adelgazamiento de la membrana basal trofoblástica y disminución del número y grosor de los capilares fetales). Los componentes relacionados con este efecto son la nicotina, que disminuye la perfusión uteroplacentaria con reducción en el número de alvéolos y, después de atravesar la placenta, tiene efectos directos sobre los aparatos cardiovascular, gastrointestinal y nervioso fetales; y el monóxido de carbono, que condiciona hipoxia fetal no compensada. Los RN de madres fumadoras presentan mayor riesgo de parto pretérmino pero asociado a madurez pulmonar medido por la relación lecitina/esfingomielina, por lo que tienen menos riesgo de presentar síndrome de membranas hialinas.

b. *Abortos espontáneos y mortalidad perinatal.* La frecuencia de abortos espontáneos aumenta proporcionalmente con la edad materna y el número de cigarrillos fumados. El riesgo aumentado está relacionado con las alteraciones placentarias, que condicionan su desprendimiento parcial o total y la consecuente pérdida fetal. También hay daño en el ADN de las células placentarias, depósito de cadmio y zinc, menor concentración de prostaglandinas y menor inducción enzimática del siste-



ma de detoxificación monooxigenasa producido por el monóxido de carbono.

- c. *Malformaciones congénitas*. Defectos del cierre del tubo neural, malformaciones urogenitales y cardiovasculares y, de forma más consistente, defectos de cierre labiales y palatares.⁸

Efectos postnatales

- a. *Síndrome de muerte súbita infantil*, es decir, la muerte de cualquier niño entre 1 y 12 meses de edad que es inesperada por la historia clínica e inexplicable por el examen *post mortem*. Se ha encontrado una relación positiva entre el número de cigarrillos fumados diariamente durante la gestación y el riesgo de muerte súbita infantil. Se cree que la hipoxia crónica fetal disminuye el desarrollo y madurez del sistema nervioso central, dando lugar a un deficiente o anormal control de la actividad cardiorrespiratoria.
- b. *Función cognitiva y conductual*. El tabaquismo materno durante el embarazo y la época posnatal afecta adversamente estas funciones. Los mecanismos implicados incluyen el efecto directo de la nicotina sobre el sistema nervioso central inmaduro, la hipoxia mantenida y la acción crónica del monóxido de carbono sobre las neuronas.
- c. *Desarrollo físico posnatal*. El retraso en el desarrollo físico posnatal está condicionado por los siguientes factores: a) menor peso y talla al nacimiento como consecuencia de la exposición intrauterina, b) mayor frecuencia y gravedad de las infecciones y de otros trastornos respiratorios, c) hipoxia asociada a los procesos infecciosos mencionados.

2. Efectos sobre el aparato respiratorio

Procesos agudos

- a. *Infecciones respiratorias*. Las infecciones de vías respiratorias inferiores que se presentan durante la infancia, se asocian a una prevalencia significativamente mayor de asma. La exposición doméstica al humo del tabaco incrementa un 50-100% el riesgo de padecer enfermedades respiratorias agudas bajas. La irritación de las estructuras linfáticas del anillo de Waldeyer incrementa la susceptibilidad a los agentes infecciosos víricos y bacterianos y secundariamente produce hipertrofia amigdalina y adenoidea. La exposición doméstica al humo del cigarro se asocia a un aumento del 60% del riesgo de padecer adenoiditis y/o amigdalitis, siendo responsable del 16-24% de las adenoidectomías y/o amigdalectomías realizadas a niños menores de 15 años de edad.⁹ Por otro lado, el humo del cigarro es el factor de riesgo independiente más poderoso

para el desarrollo de enfermedad invasiva por neumococo en adultos inmunocompetentes.¹⁰

- b. *Otitis media*. El humo del tabaco produce disfunción tubárica al menos por 4 mecanismos: disminución del aclaramiento mucociliar, disminución de la luz secundaria a la hiperplasia adenoidea local, edema de la mucosa y pérdida de la integridad anatómica y funcional del epitelio, secundaria a las infecciones rinofaríngeas de repetición. La disfunción tubárica puede condicionar la presencia de otitis media serosa, con una cronificación del ciclo otitis media serosa[®] otitis media aguda. Otras complicaciones incluyen mastoiditis, meningitis, perforación de la membrana timpánica con hipoacusia y riesgo potencial de colesteatoma y destrucción de los huesos propios del oído medio. El resultado final de todas estas alteraciones es la alteración en la adquisición del lenguaje. El 11 a 36% de los casos de otitis media aguda supurada en niños menores de 3 años están directamente relacionados con el tabaquismo pasivo.⁸
- c. *Hiperreactividad bronquial*. La exposición ambiental al humo del tabaco se asocia a una mayor prevalencia de hiperreactividad bronquial en niños. Los hijos asmáticos de padres fumadores tienen un riesgo 4 veces mayor de presentar hiperreactividad bronquial.
- d. *Irritación y trastornos sensoriales*. Irritación ocular, nasal y orofaríngea. Se manifiesta como inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, congestión nasal, ronquera, carraspera y percepción de olores y sabores desagradables.

Procesos crónicos

- a. *Inducción de asma y otras enfermedades atópicas*. La exposición mantenida al humo del tabaco superior a 10 cigarrillos/día, es un factor asociado al desarrollo del asma independiente de otros factores conocidos. El 8 a 13% de los casos de asma infantil, pueden ser atribuidos exclusivamente a tabaquismo materno.

El tabaquismo pasivo incide aumentando la gravedad e incrementando la prevalencia e incidencia del asma.^{5,11} Es además, un disparador de síntomas agudos. Algunos factores potenciales están involucrados en la patogénesis del asma. En la etapa prenatal influye la carga genética, el tabaquismo materno, la sensibilización *in utero* a diversos alérgenos, y alteraciones en la función inmune de la madre, especialmente a nivel placentario. En el periodo perinatal las prácticas obstétricas (uso de prostaglandinas, hormonas y otros agentes), la prematuridad y una pobre alimentación al seno materno se encuentran involucrados. Tanto el tabaquismo materno *in utero* como la exposición postnatal al humo del cigarro, son considerados como factores de riesgo para el desarrollo de asma y otras enfermedades atópicas como dermatitis atópica, rinitis alérgica



y enteropatía alérgica. Los mecanismos implicados en esta asociación son el aumento de la permeabilidad a los alérgenos de las mucosas respiratoria y digestiva y la mayor reactividad de las mismas a la acción irritativa del humo del tabaco.^{8,12,13} La exposición intrauterina al humo del cigarro en asociación con otros estímulos antigénicos, de alérgenos o antígenos virales, pueden, representar eventos críticos que predisponen al desarrollo del asma.

La cotinina es el marcador cuantitativo y cualitativo más empleado para valorar la exposición al humo del tabaco. Si una mujer embarazada fuma o está expuesta al humo del tabaco, la cotinina puede transferirse al feto alcanzando concentraciones séricas cercanas al 90% de las concentraciones encontradas en la madre.¹⁴

Como se demostró por Hanrahan *et al.*¹⁵ y por Tager *et al.*¹⁶ la exposición prenatal al humo del cigarro está asociada con alteraciones en el desarrollo de las vías aéreas *in utero* y alteraciones en la función pulmonar en etapas tempranas de la niñez. La función pulmonar durante el primer año de la vida se encuentra afectada adversamente *in utero* por el tabaquismo materno.¹⁷ Inmediatamente después del nacimiento, los pulmones de niños expuestos prenatalmente al tabaco muestran obstrucción de vía aérea, hiperreactividad bronquial y defectos en la maduración.¹⁴ La exposición al humo del tabaco produce una disminución de la velocidad del crecimiento pulmonar, con reducción del 5% de su volumen en la adolescencia y de la función pulmonar en todos los grupos de edad. Los mecanismos que explican esto son infecciones pulmonares de repetición en los primeros 2 años de vida, la inflamación broncopulmonar, la hiperreactividad bronquial, la pérdida o disminución del aclaramiento mucociliar, la hiperplasia de las células mucosecretoras, el aumento de las enzimas proteolíticas y la inhibición de las antiproteasas.⁸ De esta manera, la exposición al humo del tabaco impacta negativamente sobre la función pulmonar del niño sano, encontrándose una disminución en los volúmenes y flujos espiratorios forzados.^{5,11}

La exposición intrauterina al tabaquismo altera el sistema neuroendocrino pulmonar, localizado en el árbol traqueobronquial y compuesto por células especializadas conectadas íntimamente con estructuras nerviosas. Los hijos de madres fumadoras durante el embarazo y los fumadores activos, presentan un aumento del tamaño de los cuerpos neuroepiteliales con disminución significativa de los gránulos intracelulares.⁸

En fumadores asmáticos, la reactividad al humo del cigarro tiene una relación estrecha con las pruebas de función pulmonar basales, comparado con la reactividad bronquial a la metacolina. El humo del cigarro, probablemente, actúa a través de mecanismos indirectos, que aceleran la pérdida de la función pulmonar. La reactividad bronquial al humo del cigarro puede identificar a aquellos fumadores asmáticos con riesgo de desarrollar obstrucción de vías aéreas.

El humo del cigarro incrementa *per se* los niveles de IgE específica. Los niveles séricos de IgE en sangre de cordón umbilical y a los 12 meses de edad, son considerados como un buen marcador para identificar a lactantes con riesgo de enfermedades atópicas en etapas tempranas de la vida.¹⁸ La asociación entre la IgE específica y el incremento de los eosinófilos sanguíneos sugiere su influencia en la reactividad bronquial.¹¹

b. *Exacerbación de fibrosis quística.* Los pacientes con fibrosis quística expuestos al humo del tabaco presentan mayor número de exacerbaciones respiratorias y un deterioro acelerado de la función pulmonar.

EFFECTOS CANCERÍGENOS

Se encuentra relacionado un proceso en el que intervienen los radicales libres de las sustancias del humo del cigarro, los cuales se acoplan al ADN originando mutaciones que afectan al protooncogen K-ras y al gen supresor tumoral p53. Diversas reacciones de detoxificación específicas bloquean y neutralizan su activación. Las principales enzimas detoxificantes implicadas en el bloqueo de las sustancias cancerígenas tabáquicas son la cadena de citocromos P450, glutatión-S-transferasas, N-acetiltransferasas y uridina difosfoglucuronosil transferasa. En niños hay una mayor predisposición a leucemias agudas, tumores intracraneales, neuroblastomas, tumor de Wilms, sarcoma óseo y de partes blandas. La mayoría de las sustancias cancerígenas atraviesan la barrera placentaria y afectan directamente al feto. Por la misma inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos, se encuentra una reducción en los procesos de detoxificación.

Efectos cardiovasculares

Las alteraciones anatómicas y funcionales se inician en la edad pediátrica, aunque se manifiesten aproximadamente en la segunda mitad de la vida. Los mecanismos implicados son: aterosclerosis, trombosis, espasmo arterial coronario, disminución de la capacidad eritrocitaria de liberar oxígeno, hipotrofia muscular de las arterias de grueso calibre, alteración del perfil lipídico, disfunción plaquetaria e hiperfibrinogenemia.

Efectos en la lactancia materna

El tabaquismo activo materno reduce la capacidad de la lactancia. Muchas de las sustancias químicas contenidas en el humo del tabaco se secretan por la glándula mamaria y son ingeridas por los bebés. Pese a este riesgo, la lactancia materna se asocia a una menor prevalencia de enfermedades infecciosas en comparación con la artificial de madres fumadoras. Considerando todos los efectos beneficiosos de la lactancia materna, el tabaquismo materno en ningún caso desaconseja su práctica.

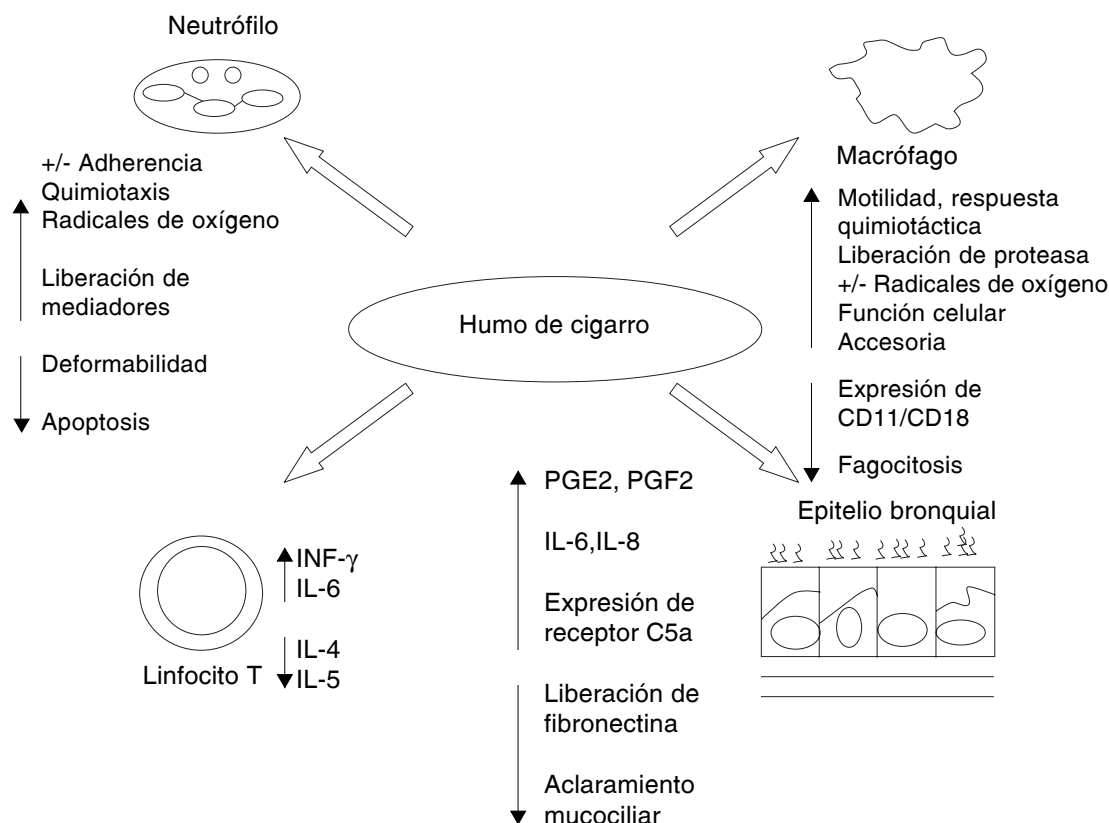


Figura 2.

PAPEL DEL TABAQUISMO EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

Está poco claro, porqué factores y mecanismos, el humo del cigarro predispone a un individuo a presentar asma, o qué componentes específicos presentes en el humo del cigarro disparan los síntomas agudos en aquellos pacientes con asma establecida.

El tabaquismo incrementa la inflamación de las vías respiratorias inferiores a través de numerosos mecanismos. Entre éstos se incluyen al reclutamiento de numerosas células inflamatorias, alteraciones en los subtipos celulares, amplificación de algunas funciones celulares y liberación de mediadores proinflamatorios. Además, el humo de cigarro *in vitro* y en modelos animales, parece promover una inflamación neurogénica, incrementar el estallido respiratorio y permitir la elevación de cisteinil-leucotrienos, todos los cuales, podrían amplificar el proceso inflamatorio de las vías respiratorias inferiores, ya presente en los asmáticos.

En los párrafos siguientes, comentaremos los mecanismos por los cuales el humo del cigarro amplifica este proceso inflamatorio, y de esta manera, promueve una mayor o más persistente inflamación de la vía aérea.

EFFECTOS DEL HUMO DEL CIGARRO SOBRE LAS CÉLULAS INFLAMATORIAS

El humo del cigarro altera los constituyentes celulares y no celulares del líquido del lavado alveolar. El tabaquismo altera el número y la actividad de macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, así como la actividad quimiotáctica de células mononucleares y neutrófilos (Figura 2).

Los macrófagos alveolares recuperados del líquido del lavado alveolar de fumadores muestran numerosas alteraciones morfológicas y funcionales, se encuentran incrementadas la motilidad y respuesta quimiotáctica, la liberación de factores quimiotácticos, la liberación del contenido lisosomal y de proteasas, así como la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF e IFN- α . La actividad fagocítica se mantiene normal o disminuida, y hay descenso en la producción de LTB4 y baja expresión del complejo de adhesión molecular en la superficie celular CD11/CD18.¹⁹

Hay aumento en la función del neutrófilo después de la exposición al humo del cigarro. El fumar disminuye en forma aguda la deformabilidad de los neutrófilos y esta alteración estructural está asociada con un aumento en los niveles sanguíneos de elastasa. La exposición al humo del cigarro predispone al secuestro de los neutrófilos en la microvasculatura pulmonar por alterar la capaci-



dad de la célula para pasar a través de la microcirculación pulmonar. Puede haber alteraciones en la adhesión del neutrófilo al endotelio pulmonar *in vivo*, posiblemente tales efectos dependen de la expresión de moléculas de adhesión CD18, que trae como consecuencia mayor adhesión de los neutrófilos al epitelio bronquial. Los componentes del humo del cigarro pueden ejercer efectos que dependen de las concentraciones sobre las células, y pueden tener resultados variables sobre los diferentes tipos celulares. Por ejemplo, las concentraciones de nicotina por encima de 500 mg/mL, parecen estimular la degranulación de los neutrófilos, y las concentraciones de nicotina de 1000 mg/mL disminuyen la motilidad y fagocitosis de los neutrófilos. La nicotina suprime la apoptosis de los neutrófilos (efecto dosis dependiente), prolongándose la sobrevivencia de los neutrófilos.

LINFOCITOS

El tabaquismo reduce la relación de linfocitos T CD4+ a CD8+ recuperados de líquido de lavado alveolar, también, se ha asociado con alteraciones en el fenotipo de los linfocitos T CD8+. Fumadores con bronquitis crónica liberan escasa cantidad de IFN- γ e IL-6 tanto en sangre periférica como en líquido del lavado alveolar, pero liberan mayor cantidad de IL-4 e IL-5 (perfil de citocinas Th2), en comparación con los no fumadores.²⁰

Los linfocitos T CD8+ se encuentran presentes en la vía aérea tanto de pacientes asmáticos como de bronquíticos crónicos, estos hallazgos podrían tener importancia por numerosas razones. Por ejemplo, si el fumar incrementa el porcentaje de células CD8+ con perfil de citocinas Th2 en la vía respiratoria, esto podría contribuir a los eventos fisiopatológicos en el asma, relacionados con una producción local incrementada de IL-4 e IL-5. Estos eventos beneficiarían a la activación de eosinófilos y mastocitos en la vía aérea, y facilitarían el cambio de isotipo para la producción de IgE por los linfocitos B. Segundo, el incremento local de la población de linfocitos T CD8+ supresores/citotóxicos produce un descenso relativo del IFN α e IL-6, lo que podría disminuir la capacidad de los asmáticos para defenderse contra infecciones virales y bacterianas.

La exposición del feto al tabaquismo pasivo puede acentuar la deficiencia fisiológica de la actividad de las células NK observada en el neonato, éste, y los efectos del tabaquismo pasivo sobre el sistema inmune que ya han sido mencionados, pueden incrementar aún más la susceptibilidad a procesos infecciosos.²¹

MECANISMOS NEUROGÉNICOS DE LA INFLAMACIÓN

Los efectos irritantes del humo del cigarro sobre las vías aéreas pueden ser causados por diferentes mecanismos, incluyendo el efecto de la nicotina sobre la mucosa de la

vía aérea. El humo del cigarro con altas concentraciones de nicotina, produce más tos irritativa que los preparados con bajos niveles de nicotina, una respuesta que podría ser bloqueada con antagonistas de la nicotina. Además, el humo del cigarro induce reclutamiento de células inflamatorias, incrementa transitoriamente la permeabilidad de la vía aérea y la reactividad de la vía aérea, todo esto debido en parte, a mecanismos neurogénicos de la inflamación. Se ha demostrado que el antagonista del receptor de la neurocinina 1, CP 99 y 994, bloquea la adhesión del neutrófilo y del eosinófilo al endotelio postcapilar. Este antagonista específico del receptor, también disminuye significativamente la permeabilidad vascular. También el humo del cigarro estimula la liberación de la sustancia P y la neurocinina A de las fibras aferentes broncopulmonares. Después de la unión a sus respectivos receptores de neurocinina 1 y neurocinina 2, estos neuropéptidos favorecen la permeabilidad vascular, hipersecreción de moco y broncoconstricción, características de la inflamación de la vía aérea en el asma.²²

BALANCES DE OXIDANTES/ANTIOXIDANTES

Otros mecanismos por los que el humo del tabaco induce permeabilidad de la vía aérea, pueden ser secundarios a los balances relativos entre el estrés oxidativo local y la capacidad antioxidante. El humo del cigarro no es solamente un potente reclutador de células inflamatorias, sino que también incrementa la permeabilidad epitelial por mecanismos neurogénicos inflamatorios y por alteración local de los balances relativos de carga oxidativa y la capacidad antioxidante. Patofisiológicamente, una característica de la vía aérea de los pacientes asmáticos es el incremento de la permeabilidad vascular y la extravasación de fluidos plasmáticos dentro de la mucosa de la vía aérea y la submucosa. Esta formación de edema de la vía aérea con la concomitante contracción del músculo liso puede contribuir a la estrechez de la vía aérea por aumento del grosor de la pared y disminución del diámetro de la vía aérea. El humo del cigarro exacerbaría estos eventos en los asmáticos por los mecanismos arriba postulados.

LEUCOTRIENOS

Se encuentra una producción incrementada de cisteinil-leucotrienos en pacientes asmáticos y con rinitis alérgica. Los cisteinil-leucotrienos son potentes constrictores del músculo liso bronquial, incrementan la secreción de moco y alteran el aclaramiento mucociliar, aumentan la permeabilidad vascular y promueven el flujo de neutrófilos y eosinófilos al pulmón. Aunque se ha encontrado *in vitro* que el humo del cigarro disminuye la liberación de LTB4 por el macrófago, los niveles de LTC4, LTD4 y LTE4, se incrementan significativamente inmediatamente y 20 minutos después de fumar. Esto podría es-

tar relacionado con la elevación de C3a y C5a en el plasma después de fumar. El tabaquismo agudo y crónico aumenta los cisteinil-leucotrienos *in vivo*, manifestado por niveles urinarios incrementados de LTE4. Existe una correlación positiva entre el número de cigarros fumados por día y la excreción de LTE4. Los fumadores que habitualmente fuman más de 35 cigarros al día en 24 horas, tienen niveles urinarios de LTE4 comparables a los de pacientes asmáticos después de un reto alérgico. Estos indicios de una elevación persistente o transitoria de LTC4, LTD4 y LTE4 en los pulmones y vías aéreas de pacientes asmáticos que fuman, el efecto de estos cisteinil-leucotrienos sobre varias células podría contribuir tanto a episodios agudos de asma y síntomas crónicos observados en algunos individuos.¹²

PERFIL DE CITOCINAS EN LA INFLAMACIÓN DE LA VÍA AÉREA

Se ha identificado incremento en el número de citocinas y quimiocinas en sangre periférica, líquido de lavado broncoalveolar, biopsia bronquial y células epiteliales aisladas obtenidas de pacientes asmáticos. Hay un incremento en la IL-4, IL-5 con disminución del IFN α tanto en el suero como en el líquido de lavados broncoalveolares, es decir, existe un perfil de citocinas Th2. En

otros trabajos se ha descrito un incremento en la expresión de IL-2, IL-6 e IL-8 en los pacientes asmáticos. La IL-6 es una citocina pleiotrópica que no solamente se encuentra involucrada en la producción de inmunoglobulinas por las células B, también es necesaria en la activación de las células T CD4+, CD45RA+. La quimiocina IL-8 es un potente quimioattractante para los neutrófilos y en menor grado para los eosinófilos, y más recientemente ha sido encontrado que inicia la activación y liberación del contenido de los gránulos.

EPITELIO DE LA VÍA AÉREA

Una de las principales células que se afectan después de la inhalación del humo del tabaco es la célula epitelial de los bronquios. Esta célula epitelial también puede actuar como modulador en los eventos inmunes e inflamatorios de la vía aérea, de esta manera, puede ser un elemento clave en fases tempranas del proceso inflamatorio inducido por el humo del tabaco. Las células epiteliales de la vía aérea también liberan algunos mediadores después de ser estimuladas. Entre éstos se encuentran a los productos eicosanoides, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF α , TGF β , MCP-1, RANTES y óxido nítrico. Recientemente se ha encontrado que el humo del cigarro también puede estimular la liberación de IL-8 por estas células epiteliales (Figura 3).

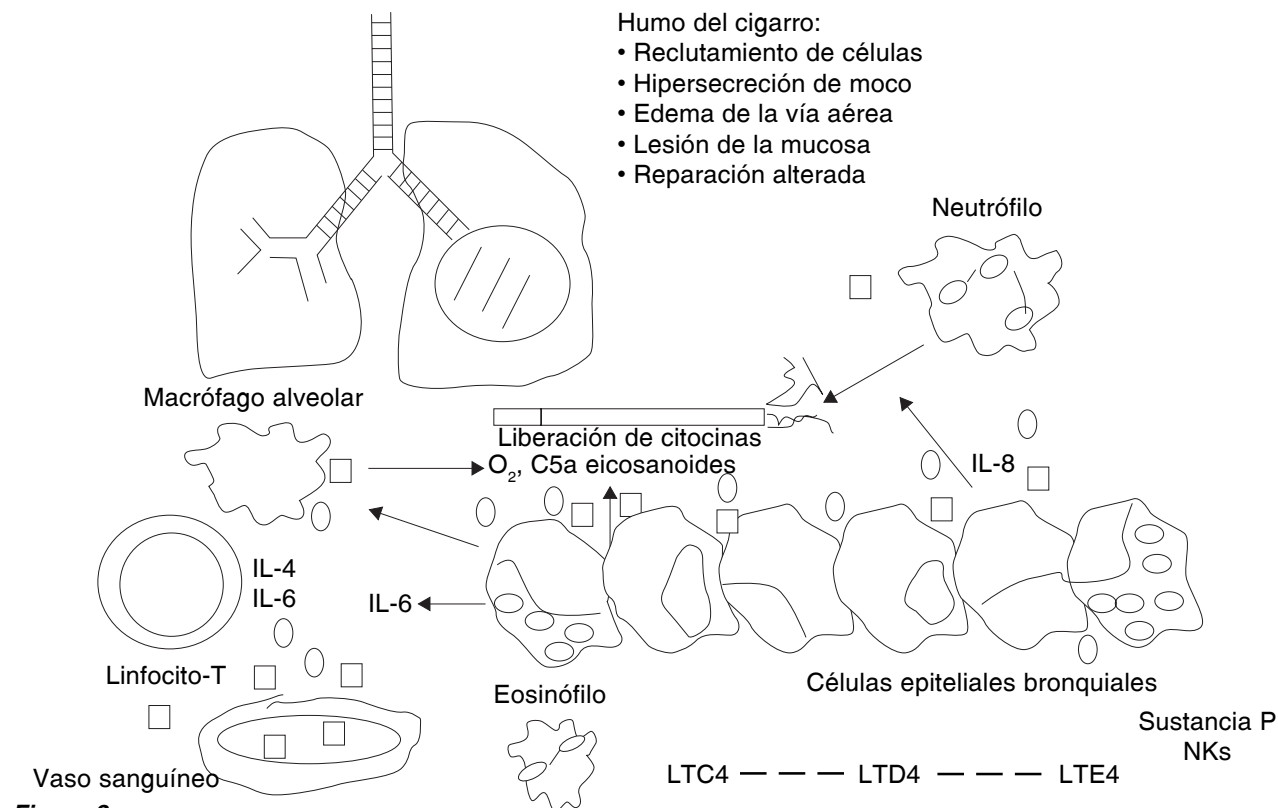


Figura 3.



El incremento transitorio en los niveles de C5a circulante vistos después de una inhalación aguda de humo de cigarro, puede explicar el incremento de neutrófilos presentes en la vía aérea de algunos pacientes asmáticos. En suma, si hay un reclutamiento exagerado de neutrófilos en pacientes asmáticos, como ocurre en la vía aérea de fumadores asmáticos, el número incrementado de estas células podría amplificar el proceso inflamatorio de la vía aérea. Otros efectos de los componentes del humo del cigarro sobre la función de las células epiteliales son la acción de la acroleína que induce la producción de eicosanoides, y el acetaldehído, el cual disminuye la actividad ciliar en el epitelio bronquial.

Los pacientes asmáticos muestran un incremento en la expresión de citocinas y quimiocinas de la mucosa de la vía aérea derivadas de las células del epitelio bronquial, mastocitos, eosinófilos, macrófagos alveolares y linfocitos T. Existen pocas evidencias para indicar que los asmáticos que fuman tienen una mayor expresión local de algunos mediadores en relación a los asmáticos no fumadores. Sin embargo, evidencias indirectas por la posibilidad de una producción incrementada de citocinas en fumadores asmáticos fue sugerida por la estimulación de los mitógenos sobre las células mononucleares de sangre periférica y la producción mayor de IL-4 de fumadores en comparación con los no fumadores. El humo del cigarro puede desencadenar efectos proinflamatorios e inhibitorios sobre la vía aérea y pulmones de pacientes asmáticos que promoverían la persistencia del proceso inflamatorio en fumadores. La exposición al humo del tabaco podría incrementar el número de células inflamatorias en la vía aérea, así como incrementar la liberación de varios mediadores inflamatorios.

El tabaquismo no sólo es dañino para la mucosa bronquial, sino que también interfiere con los mecanismos normales de reparación. El humo del cigarro degrada ácido hialurónico (un componente de la matriz extracelular), altera la migración a través del epitelio bronquial y disminuye la liberación de la fibronectina. También interfiere con los mecanismos normales de reparación. Estudios de la vía aérea de los asmáticos demostraron fibrosis subepitelial con una expresión alterada del TGF- β , colágena subepitelial y evidencias de remodelación de la vía aérea. Hay también un engrosamiento de la membrana basal. La exposición crónica al humo del cigarro amplifica la respuesta inflamatoria con mecanismos de reparación alterados en vía aérea y pulmones de fumadores asmáticos, con mayor engrosamiento y remodelación.¹²

La exposición al humo del tabaco causa cambios en los infiltrados celulares de la mucosa nasal similares a los que se encuentran en niños con rinitis alérgica, sin embargo, no necesariamente se encuentran signos de sensibilización alérgica.²³

NECESIDAD DE MANEJO CLÍNICO PARA LOS ASMÁTICOS FUMADORES

Deben de realizarse esfuerzos para evitar que el tabaquismo continúe para prevenir la exposición crónica de los niños al tabaquismo pasivo, lo que puede traer como consecuencia el desarrollo de asma, alergia y otros problemas respiratorios en etapas tempranas de la vida. También se deben realizar esfuerzos para evitar que los asmáticos jóvenes inicien con el hábito del tabaquismo. Es necesario la terapia de remplazamiento de nicotina y otros agentes farmacológicos, como el bupropión, así como intervenciones psicológicas.

De esta manera, es fundamental la protección de los niños como fumadores pasivos y la acción directa sobre los padres adictos. La terapia farmacológica incluye a la terapia nicotínica y a la terapia sintomática. También el manejo debe incluir una terapia psicológica para combatir la dependencia psicológica al hábito tabáquico. 1) Terapia nicotínica: chicle de nicotina, parches de nicotina, spray nasal de nicotina, inhalador bucal de nicotina. 2) Terapia sintomática (ansiolíticos, antidepresivos y agentes irritativos de la mucosa nasobucal: lobelina, buspirona, doxepina, clonidina, acetato de plata, mecamilamina, otros (fenilpropanolamina, ACTH, D-fenfluramina, fluoxetina, kinurenato, antagonistas del calcio, ritanserina, etc.).²⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Peto R, López AD, Boreman J, Thun M, Health C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from National Vital Statistics. *Lancet* 1992; 339: 1268-1278.
2. Patel DR. Smoking and children. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 817-824.
3. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991; 12: 631-642.
4. Jarvik ME. *The role of nicotine in the smoking habit*. In: Hunt WA, ed. Learning mechanisms in smoking. Chicago: Aldine, 1970: 155-190.
5. Callén-Blecua M, González-Pérez Y, Garmendia-Iglesias A, Mintegui-Aranburu J, Emparanza-Knörr JI. Efecto del tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar del niño asmático. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 383-388.
6. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J of Asthma* 1999; 36: 257-264.
7. Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders. Washington. DC. EPA/600/6-90/006F. 1992.
8. Ferrís-Tortajada J, López-Andreu A, García-Castell J, Pérez-Tarazona S, Cortell-Aznar I. Enfermedades pediátricas asociadas al tabaquismo pasivo. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 339-347.
9. Di Frenza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97: 560-568.
10. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF. The active bacterial core surveillance



- team. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-689.
11. Jensen J, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-immunoglobulin E, blood eosinophil and leukocyte counts. *Respir Med* 2000; 94: 119-127.
 12. Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 38-46.
 13. Brown MA, Halonen M. Perinatal events in the development of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 4-9.
 14. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 37-46.
 15. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
 16. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 977-983.
 17. Young S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouëf PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 331-340.
 18. López N, de Barros-Mazon S, Vilela MM, Silva CM, Robeiro JD. Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 6: 392-398.
 19. Costabel U, Guzmán J. Effect of smoking on bronchoalveolar lavage constituents. *Eur Respir J* 1992; 5: 776-779.
 20. Mattoli S, Kleimberg J, Stacey MA. The role of CD8+ Th2 lymphocytes in the development of smoking-related lung damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239: 146-149.
 21. Castellazzi AM, Maccario R, Moretta A, De Amici M, Gasparoni A, Chirico G, Rondín G. Effect of active and passive smoking during pregnancy on natural killer-cell activity in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 172-173.
 22. Lei Y-H, Barnes PJ, Rogers DF. Mechanisms and modulation of airway plasma exudation after direct inhalation of cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1752-1762.
 23. Vinke JG, KleinJan A, Severijnen LW, Fokkens WJ. Passive smoking causes an "allergic" cell infiltrate in the nasal mucosa of non-atopic children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 51: 73-81.
 24. Ferrís-Tortajada J, García-Castell JA, López-Andreu JA, Benedito-Monleón. Tratamiento del tabaquismo. Aspectos pediátricos. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 346-352.
- Dirección para correspondencia:
Dra. Arsheli Rojas Garrido.
Insurgentes Sur No. 3700-C
Insurgentes Cuicuilco
C.P. 04530, México, D.F.
E-mail: arsheli@hotmail.com