

Efecto del tabaco sobre el sistema inmune.

I. La producción del factor inhibidor de la migración celular en presencia de extracto de tabaco como antígeno en sujetos fumadores y no fumadores

MARÍA DE LOS ANGELES BERNAL-MADRAZO
MARÍA SONIN HAM-CARRILLO

Se estudiaron 80 sujetos aparentemente sanos, 35 de ellos no fumadores y 45 fumadores. En todos ellos se estudió la producción del factor que inhibe la migración de leucocitos, utilizando como antígeno un extracto de tabaco a tres diferentes concentraciones. En los sujetos no fumadores la positividad fue de 77.1, 54.3 y 42.9 por ciento a concentraciones del extracto de tabaco de 1:10, 1:100 y 1:1000 respectivamente. Los fumadores tuvieron una respuesta positiva en 88.9, 71.1 y 66.7 por ciento a las mismas concentraciones respectivamente. De ellos, los que fumaban más de 20 cigarros al día respondieron positivamente en 92.8, 64.3 y 50.0 por ciento respectivamente. Se concluye que el inmunógeno contenido en el humo del tabaco es capaz de sensibilizar a un alto porcentaje de la población, aunque ésta no fume activamente.

Recibido: 10 de marzo de 1981.
Aceptado: 1 de junio de 1981.

María de los Angeles Bernal-Madrazo y María Sonin Ham-Carrillo. Hospital de Cardiología y Neumología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

El tabaco ha sido considerado como el agente etiológico de ciertos casos de edema angioneurótico, asma bronquial, dermatografismo, urticaria, dermatitis de contacto en algunos trabajadores que cultivan la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*), del síndrome del fumador que puede confundirse en ciertos casos con el asma bronquial y de desencadenar algunos padecimientos vasculares.¹⁻⁴

Con base en dichas observaciones clínicas, se iniciaron estudios para tratar de demostrar que el tabaco actúa sobre el sistema inmune. Se realizaron investigaciones en sujetos fumadores, quienes reaccionaron positivamente a las pruebas cutáneas con extracto de tabaco.⁵

La prueba de transferencia pasiva o prueba de Praustnitz y Kutsner se encontró positiva en algunos fumadores y en pacientes con diversos padecimientos vasculares, como la tromboangitis obliterante.⁴ Posteriormente se han detectado precipitinas contra el extracto de tabaco en fumadores.⁶

Estudios más recientes se han encaminado a tratar de demostrar cuál de los numerosos componentes del tabaco podría ser el inmunógeno responsable de estos hallazgos. Se ha encontrado una glicoproteína en las hojas de la planta del tabaco, en el extracto acuoso condensado del tabaco procesado y en el humo del tabaco.⁵ Utilizando esta proteína, ya purificada, se ha logrado sensibilizar a conejos, obteniéndose así IgE específica contra ella.⁷ Parece ser pues evidente la participación de una respuesta inmune humoral y quizás celular.

Dado que en algunos fumadores se ha encontrado positividad en la prueba cutánea tardía⁸ e inclusive la prueba al parche resultó positiva con extracto de tabaco,¹ se estudió la producción del factor que inhibe la migración celular (MIF) en presencia de extracto de tabaco como antígeno, en sujetos fumadores y no fumadores.

Material y métodos

Se estudiaron 80 sujetos aparentemente sanos, la mayor parte de ellos trabajadores del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional, de los cuales 35, de 20 a 71 años de edad, con promedio de 37 ± 11 años, no fumaban y no habían fumado en los últimos dos años. Los 45 restantes habían fumado cigarrillos por un periodo mayor de dos años; 14 de ellos fumaban más de 20 cigarros al día y 31 menos de dicha cantidad; la edad de este grupo varió de 13 a 54 años, con promedio de 31 ± 9 años.

A todos ellos, se les tomó una muestra de sangre venosa periférica y se les estudió la producción del factor que inhibe la migración de leucocitos en presencia de extracto de tabaco 1:10, 1:100 y 1:1000.

La producción de MIF se detectó siguiendo el método de Soborg;⁹ se consideró como prueba positiva a la respuesta de 20 por ciento de inhibición de la migración de los leucocitos en adelante.

El extracto de tabaco fue proporcionado por los Laboratorios Freeman.

Resultados

Los resultados obtenidos con la prueba de MIF, utilizando extracto de tabaco como antígeno, se presentan en el cuadro 1. En los sujetos no fumadores la positividad fue de 77.14 por ciento, 54.29

Cuadro 1. Prueba de MIF positiva con extracto de tabaco como antígeno, en sujetos fumadores y no fumadores.

	Concentraciones de extracto de tabaco		
	1:10	1:100	1:1000
Fumadores	40/45 88.89%	32/45 71.11%	30/45 66.67%
No fumadores	27/35 77.14%	19/35 54.29%	15/35 42.86%

por ciento y 42.86 por ciento a las concentraciones del extracto de tabaco de 1:10, 1:100 y 1:1000 respectivamente. En cambio en los individuos fumadores, la respuesta positiva a las mismas concentraciones fue de 88.89 por ciento, 71.11 por ciento y 66.67 por ciento respectivamente.

Cuadro 2. MIF positivo con extracto de tabaco en sujetos fumadores.

	Concentraciones		
	1:10	1:100	1:1000
Más de 20 cigarros	13/14 92.86%	9/14 64.29%	7/14 50%
Menos de 20 cigarros	27/31 87.10%	22/31 70.97%	23/31 74.19%

En el cuadro 2 se presentan los resultados positivos del MIF con extracto de tabaco como antígeno a las diluciones 1:10, 1:100 y 1:1000 en los individuos fumadores de más de 20 cigarros al día y en los que fumaban menos de dicha cantidad. En el primer grupo se obtuvo una respuesta del 92.86 por ciento, 64.29 por ciento y de 50.0 por ciento respectivamente. En el segundo grupo la respuesta fue del 87.10 por ciento, 70.97 por ciento y del 74.19 por ciento respectivamente.

La migración de los leucocitos en presencia de extracto de tabaco a diferentes concentraciones en sujetos fumadores y no fumadores, se comparó es-

estadísticamente mediante la prueba "t" de Student, obteniéndose $P < .1$, $< .01$ y $< .3$ a las diluciones 1:10, 1:100 y 1:1000 respectivamente. Como se puede apreciar, sólo a la dilución 1:100 hubo diferencia estadística significativa.

Comentarios

Como se observa, existe producción del factor inhibidor de la migración de leucocitos en presencia de extracto de tabaco a diferentes concentraciones, tanto en sujetos fumadores como en no fumadores. La respuesta es, desde luego, más intensa en los fumadores, en especial los que fumaban más de 20 cigarros al día.

Se puede apreciar también que existe un patrón de respuesta tanto en fumadores como en no fumadores: a mayor concentración del extracto de tabaco, mayor es la producción de MIF.

Estos resultados son congruentes con los obtenidos con pruebas cutáneas tardías utilizando extracto de tabaco, en las que se encontró positividad tanto en sujetos fumadores como en no fumadores.¹⁰

Dado que se piensa que el inmunógeno del tabaco se encuentra también en el humo y las personas que no fuman viven en un medio ambiente del que el humo del tabaco forma parte importante, la sensibilización resulta tan común, que inclusive podría utilizarse la prueba de MIF con extracto de tabaco como antígeno para valorar la respuesta inmune celular, en especial en sujetos inmunodeprimidos, ya que más de 70 por ciento de no fumadores dan la prueba positiva, que ocurre en más de 90 por ciento en los que fuman más de 20 cigarros al día.

El hecho de que se encuentre positividad en las pruebas cutáneas intradérmicas tardías,¹⁰ en las pruebas al parche¹ y en el MIF utilizando extracto de tabaco como antígeno, hace pensar que el inmunógeno contenido en el humo del tabaco es capaz de estimular también a los linfocitos T y no sólo a los B. La participación de la respuesta inmune dirigida hacia este inmunógeno en diferentes padecimientos respiratorios y cardiovasculares queda por ser dilucidada.

Se sabe que los mecanismos defensivos del pulmón se modifican en los fumadores, aun antes de que haya evidencia clínica de bronquitis. En lavados bronquiales se ha observado que las células totales aumentan pero que el porcentaje de linfocitos disminuye.¹¹ La IgG aumenta, tanto en las secreciones bronquiales como en el suero sanguíneo.¹² La capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares, que es tan importante para detener y procesar a los antígenos que llegan a las vías respiratorias, se encuentra disminuida, al igual que la cifra de linfocitos T.¹²

Es posible que estas alteraciones sean debidas al efecto irritante de los múltiples componentes del humo del tabaco y desde luego, a su acción farmacológica; pero probablemente la respuesta inmune

dirigida hacia el inmunógeno del tabaco participa también en la lesión que se presenta en las vías respiratorias como respuesta al humo del tabaco.

REFERENCIAS

1. Silvette, H.; Larson, P. S. y Haag, H. B.: *Immunological aspects of tobacco and smoking*. Amer. J. Med Sci. 234: 561, 1957.
2. Blue, J. A.: *Cigarette asthma and tobacco allergy*. Ann. Allergy 28:410, 1970.
3. Volle, R. L. y Koelle, G. B.: *Agentes estimulantes y de bloqueo de los ganglios*. En: *Bases farmacológicas de la terapéutica*, 5a. ed. Goodman, L. S. y Gillman, A. (Eds.). México, Nueva Editorial Interamericana, 1978, p. 478.
4. Harkavy, J.; Heibald, S. y Silbert, S.: *Tobacco sensitivity in thromboangiitis obliterans*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 30:104, 1932.
5. Becker, C. G.; Dubin, T. y Wiedemann, H. P.: *Hypersensitivity to tobacco antigen*. Proc. Natl. Acad. Sci. 73: 1712, 1976.
6. Chu, Y. M.; Parlett, R. C. y Wright, G. L.: *A preliminary investigation of some immunologic aspects of tobacco use*. Am. Rev. Respir. Dis. 102:118, 1970.
7. Becker, C. G.; Levi, R. y Zavecz, J.: *Induction of IgE antibodies to antigen isolated from tobacco leaves and from cigarette smoke condensate*. Am. J. Pathol. 96: 249, 1979.
8. Keller, K. E.: *A mechanism for tobacco smoke-induced allergy*. J. Allergy Clin. Immunol. 57:278, 1976.
9. Søborg, M.: *The leucocyte migration technic for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man*. En: *In vitro methods of cell mediated immunity*. Bloom, B. R. y Glade, P. R. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1971, p. 289.
10. Zussman, B. M.: *Tobacco sensitivity in the allergic population. A specific allergic entity*. J. Asthma Res. 11: 159, 1974.
11. Reynolds, H. Y. y Newball, H. H.: *Fluid and cellular milieu of the human respiratory tract*. En: *Immunologic and infectious reactions in the lung*. Kirkpatrick, C. H. y Reynolds, H. Y. (Eds.). Nueva York, Marcel Dekker, Inc. 1976, p. 5.
12. Turner-Warwick, M.: *Immunology of the lung*. Londres, Edward Arnold Publishers, Ltd. 1978, p. 128.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras desean expresar su agradecimiento al personal del laboratorio clínico del Hospital de Cardiología y Neumología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, por su valiosa colaboración en la elaboración del presente trabajo.