

Metales pesados y su relación con marcadores de estrés oxidativo en fumadores crónicos

Heavy metals and its relationships with biomarkers of oxidative stress in chronic smokers

Metais pesados e a sua relação com marcadores de stresse oxidativo em fumadores crónicos

Raquel Salazar-Lugo¹, Uslany Lozada¹, Maribel Rosales², Henry Astudillo³, José Prin³, Luisa Rojas de Astudillo³, Luis Tróccoli⁴ y Mairín Lemus⁵

¹ Laboratorio de Proteínas e inmunotoxicidad. Departamento de Bioanálisis. Postgrado de Biología aplicada. Escuela de Ciencias. Núcleo de Sucre. Universidad de Oriente. Venezuela.

² Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Antonio Patricio Alcalá. Cumaná. Estado Sucre. Venezuela

³ Laboratorio de Técnicas Instrumentales. Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas "SusanTai". IIBCA. Universidad de Oriente. Venezuela.

⁴ Laboratorio de productividad primaria. Instituto de Investigaciones Científicas. Núcleo de Nueva Esparta. Universidad de Oriente. Venezuela.

⁵ Laboratorio de Biología celular. Departamento de Biología. Escuela de Ciencias. Núcleo de Sucre. Universidad de Oriente. Venezuela.

Cita: Salazar-Lugo R, Lozada U, Rosales M, Astudillo H, Prin J, Rojas de Astudillo L, Troccoli L, Lemus M. Rev. salud ambient. 2015;15(2):88-95.

Recibido: 1 de diciembre de 2014. **Aceptado:** 7 de abril de 2015. **Publicado:** 15 de diciembre de 2015.

Autor para correspondencia: Raquel Salazar-Lugo.

Correo e: rsalazarlugo50@gmail.com, raquelugove@yahoo.com

Laboratorio de Proteínas e Inmunotoxicidad. Postgrado de Biología Aplicada. Departamento de Bioanálisis. Escuela de Ciencias. Núcleo de Sucre. Universidad de Oriente. Cumaná. Venezuela.

Financiación: Este grupo no ha contado con ningún tipo de financiación para el desarrollo de su trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Declaraciones de autoría: Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

Resumen

Se evaluaron las concentraciones de metales Fe, Zn, Cu, Cr, Cd y Ni y su relación con marcadores de estrés oxidativo en 50 fumadores crónicos de ambos géneros (30 y 84 años). Los fumadores se dividieron en dos grupos: 25 fumadores de 1-5 cigarrillos/día (cig/día) y 25 fumadores de más de 6 cig/día. Los niveles de metales en sangre total y en orina fueron determinados por espectrofotometría de emisión atómica con plasma inductivamente acoplado (ICPOES). Se realizaron determinaciones hematológicas y bioquímicas de proteínas totales, fraccionadas y de tioles totales. Los fumadores presentaron mayores concentraciones de Fe en sangre independientemente del número de cigarrillos fumados y menores concentraciones de Zn, Cr y Ni. No se observaron diferencias en las concentraciones de Cu en sangre. El Cd en fumadores estuvo entre 5,0-10,0 µg/L y en no-fumadores entre 0,0-5,0 µg/L. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de hemoglobina, hematocrito y la hemoglobina corpuscular media en los grupos, ni entre las concentraciones de albúmina ni globulinas; se observó un incremento en los leucocitos y en los grupos tioles totales de fumadores. Las concentraciones de Fe en sangre se correlacionaron con los glóbulos blancos y con el Cd; igualmente se encontró correlación entre la albúmina y los grupos tioles. Las concentraciones de Zn y el Cu se incrementaron en la orina de fumadores, no así las concentraciones de Fe. De acuerdo a estos resultados, en los fumadores crónicos, la distribución de Fe en el organismo juega un papel central en la posible progresión y desarrollo de las enfermedades relacionadas con este hábito.

Palabras clave: fumadores; tioles totales; hierro; cinc; albúmina; leucocitos; cadmio.

Abstract

Concentrations of metals Fe, Zn, Cu, Cr, Cd and Ni and their relationship with oxidative stress biomarkers were evaluated in 50 chronic smokers, both females and males (30 to 84 years). Smokers were divided into two groups (1-5 cigarettes/day, 25, and smokers of more than 6 cigarettes/day, 25). Metal concentrations in whole blood and urine were determined by atomic absorption spectrophotometry with inductively coupled (ICP); hematological and biochemical assays were performed to determine total proteins, fractionated proteins and total thiols. Smokers had higher concentrations of Fe regardless of the number of cigarettes smoked and lower concentrations of Zn, Cr and Ni. No differences were observed in Cu blood concentrations. Smokers show Cd concentrations between 5.0-10.0 µg/L and non-smokers between 0.0-5.0 µg/L. No significant differences were observed in Hb, Hct and MCHC concentrations, neither albumin and globulins concentrations; an increased in leukocytes and total thiol was observed in smokers. Blood Fe concentrations were correlated with leukocytes and with Cd. Also, it was showed correlation between albumin and thiols. Zn and Cu concentrations were increased in urine of smokers. According to these results, in chronic smokers, the distribution of Fe in the body plays a central role in the possible progression and development of diseases related to smoking.

Keywords: smoking; total thiols; iron; zinc; albumin; leukocytes; cadmium.

Resumo

Avaliaram-se as concentrações dos metais Fe, Zn, Cu, Cr, Cd e Ni e a sua relação com marcadores de stresse oxidativo em 50 fumadores crónicos de ambos os géneros (30-84 anos). Os fumadores foram divididos em dois grupos: 25 fumadores de 1-5 cigarros/dia (cig/dia); e 25 fumadores de mais de 6 cig/dia. Os níveis de metais no sangue total e na urina foram determinados por Espectrometria de Emissão Ótica por Plasma Acoplado Indutivamente (ICP-OES). Realizaram-se determinações hematológicas e bioquímicas de proteínas totais, proteínas fracionadas e de tióis totais. Os fumadores apresentaram elevadas concentrações de Fe no sangue independentemente do número de cigarros fumados e baixas concentrações de Zn, Cr e Ni. Não se observaram diferenças nas concentrações de Cu no sangue. O Cd em fumadores situa-se entre 5,0-10,0 µg/L e nos não fumadores entre 0,0-5,0 µg/L. Não se observam diferenças significativas entre os grupos nas concentrações de Hemoglobina, Hematócritos e na Hemoglobina Corpuscular Média nem entre as concentrações de albumina e globulinas. Observou-se nos fumadores um aumento nos leucócitos e nos grupos de tióis totais. As concentrações de Fe no sangue correlacionam-se com os glóbulos brancos e com o Cd; igualmente encontrou-se uma correlação entre a albumina e os grupos tióis. As concentrações de Zn e o Cu aumentam na urina dos fumadores, mas tal não se verifica com a concentração de Fe. De acordo com estes resultados, nos fumadores crónicos, a distribuição do Fe no organismo representa um papel central na possibilidade de progresso e desenvolvimento das patologias relacionadas com o hábito tabágico.

Palavras-chave: tabagismo; tióis totais; ferro; zinco; albumina; leucócitos; cádmio.

INTRODUCCIÓN

El hábito de fumar cigarrillos induce un estado de estrés oxidativo que conduce a un proceso inflamatorio crónico que se relaciona directamente con la aparición de las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades renales y muchas otras enfermedades¹. La razón de esta relación es que en el humo del cigarrillo se encuentran numerosas sustancias tóxicas incluyendo elementos químicos tóxicos como el plomo (Pb), cadmio (Cd), arsénico (As), níquel (Ni) y cromo (Cr) cuya asociación con las patologías antes mencionadas ha sido documentada en la literatura².

Aunado a esto, se ha demostrado en los fumadores, que aun cuando el consumo de minerales esenciales es adecuado, la dieta habitual no logra mantener las concentraciones séricas de metales esenciales como el hierro y el cinc en los intervalos de referencia, incrementando el estrés oxidativo y la captación de metales tóxicos conduciendo esto a un rompimiento de

la homeostasis metálica y directamente del estado redox de la célula³.

La competencia generada entre metales esenciales y tóxicos por la captación y manejo de los mismos por la célula influye en la absorción de los metales esenciales y en la acumulación de los tóxicos en órganos claves, lo cual podría influir la fisiopatología que pueden desarrollar los fumadores crónicos⁴. En este trabajo se presenta una evaluación de la dinámica de metales esenciales y tóxicos y su relación con parámetros bioquímicos, marcadores de estrés oxidativo en individuos fumadores crónicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

MUESTRA POBLACIONAL

La muestra poblacional estuvo representada por 50 individuos fumadores crónicos (18 hombres y 32 mujeres), con edades comprendidas entre 30 y 84 años, de ambos géneros. Este grupo se distribuyó

en dos subgrupos, uno de 25 personas fumadoras de 1 a 5 cigarrillos al día y, el otro, por 25 fumadoras de 6 cigarrillos en adelante al día. Se incluyó un grupo de no fumadores, integrado por 50 individuos (26 hombres y 24 mujeres) quienes señalaron que no viven ni permanecen por mucho tiempo en contacto directo con fumadores. Se excluyeron del estudio aquellas personas que manifestaron estar consumiendo multivitamínicos.

NORMAS BIOÉTIICAS

La siguiente investigación se realizó observando las normas de ética establecidas por la OMS para trabajos de investigación en humanos, la declaración de Helsinki, ratificada por la vigésima novena Asamblea Mundial, realizada en Tokio en el año 1975⁵ y el manual de ética del FONACIT (Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología), donde se establece el consentimiento informado, capítulo 2 del código de ética para la vida⁶.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Una vez que los participantes firmaron el consentimiento válido se les tomaron muestras de sangre venosa, utilizando jeringas desechables. Las muestras obtenidas se dividieron en dos tubos de ensayos estériles, uno con una gota por cada mL de sangre de la sal disódica de ácido etilendiaminotetracético (EDTA-Na₂, 99 % pureza, marca Sigma) al 2 %, como anticoagulante para la determinación en sangre de los metales Fe, Zn, Cu, Ni, Cr, y Cd, y otro sin anticoagulante para la determinación de los parámetros bioquímicos albúmina, proteínas totales, globulinas y tioles totales.

DETERMINACIÓN EN SANGRE Y ORINA DE METALES

La determinación de las concentraciones de metales se realizó por espectroscopía de emisión atómica con acoplamiento inductivo a un plasma (ICPOES). Para el análisis de las muestras de orina se tomó 1 mL de muestra con 1 mL de ácido nítrico en un Erlenmeyer y se dejó en predigestión por 24 horas a temperatura ambiente, pasado ese tiempo, se calentaron las muestras en una placa calefactora a 60, 70, 80, 90 y 100 °C durante 15 minutos, luego se enrasaron a 10 mL con agua desionizada. En el caso de las muestras de sangre, se tomó 1 mL y se puso en un tubo de vidrio, seguidamente se le agregó 1 mL de ácido nítrico, se dejó en predigestión por 24 horas a temperatura ambiente, transcurrido ese tiempo, se le agregaron 3 mL de solución diluyente (preparada con 1,0 % V/V de ácido nítrico; 1,0 % V/V de etanol, 0,5 % V/V de Tritón X-100 en un volumen final de 100 mL con agua desionizada), se mezclaron y se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 g, se separó el sobrenadante para el análisis. Este

tratamiento se hizo para disminuir el efecto matriz, lograr el perfeccionamiento de la ionización de los elementos y reducir el fondo isobárico⁷. Los resultados reportados por el equipo, fueron expresados en mg/L. Para determinar la concentración de los metales en las muestras se utilizó un patrón de referencia multielemental (AccuStandard, ICP Quality Control Estándar), con el cual se elaboraron las diferentes curvas de calibración. El límite de detección para el control de calidad de las mediciones se determinó de acuerdo a lo sugerido por Thomsen et ál⁷.

DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

Se realizaron determinaciones hematológicas de hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), recuento total de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y cálculo de volumen corpuscular medio (VCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM); y determinaciones séricas de los siguientes parámetros: proteínas totales, albúmina y globulina; se empleó un analizador automatizado de bioquímica AU-640 de la marca Beckman Coulter.

DETERMINACIÓN SÉRICA DE GRUPOS TIOLES

Para la determinación sérica de los grupos tioles, se aplicó el método de Ellman el cual se fundamenta en la cuantificación de los tioles libres o asociados a proteínas, mediante la reacción del ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico (DTNB), hasta formar el anión 2-nitro-5-benzoato. Se midió la absorbancia a 412 nm en un espectrofotómetro Perkin Elmer. La concentración sérica de los grupos tioles se calculó por medio de una curva de calibración preparada con glutatión (GSH, $\mu\text{m/L}$ SH) como estándar⁸.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante métodos no paramétricos debido a que no respondieron a los criterios de normalidad y homogeneidad. Para determinar diferencias significativas en las concentraciones de metales y los grupos (no fumadores, fumadores 1-5 cig/día, fumadores > 6 cig/día) aplicando la prueba de Kruskal-Wallis (K-W). Se aplicó un análisis de regresión lineal múltiple para ajustar un modelo que explique la influencia de las variables independientes Cu, Zn, Ni, Cr, Cd y albúmina, y tioles totales sobre la variable dependiente Fe en cada grupo. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 20.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Se observó un incremento estadísticamente significativo en las concentraciones de hierro total en sangre de fumadores, los promedios más elevados se encontraron en los fumadores crónicos (F)

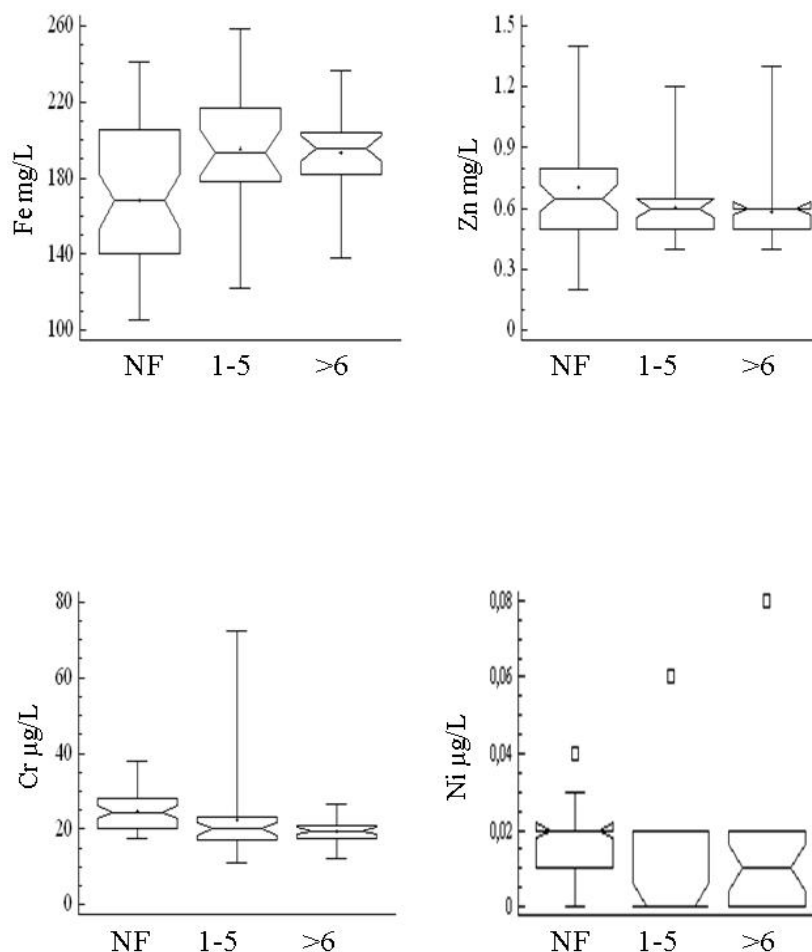
independientemente del número de cigarrillos que consumen diariamente:

F 1-5 cig/día = $194,90 \pm 33,00$ mg/L;

F > 6 cig/día = $193,11 \pm 21,12$ mg/L;

NF = $168,40 \pm 37,70$ mg/L (figura 1).

Figura 1. Comparación de las concentraciones de metales Fe, Zn, Cr y Ni en sangre de no fumadores (NF), fumadores crónicos de 1-5 cigarrillos al día (1-5) y fumadores crónicos de más de 6 cigarrillos al día (> 6)



Las concentraciones de Zn:

F 1-5 cig/día = $0,60 \pm 0,18$ mg/L;

F > 6 cig/día = $0,58 \pm 0,17$ mg/L;

NF = $0,70 \pm 0,24$ mg/L;

Cr:

F 1-5 cig/día = $22,34 \pm 11,59$ µg/L;

F > 6 cig/día = $19,34 \pm 2,97$ µg/L;

NF = $24,58 \pm 5,00$ µg/L;

y Ni:

F 1-5 cig/día = $0,01 \pm 0,01$ µg/L;

F > 6 cig/día = $0,009 \pm 0,013$ µg/L,

NF = $0,017 \pm 0,012$ µg/L;

se encontraron disminuidas en los fumadores crónicos, presentando los valores más bajos el grupo que fuma más de 6 cigarrillos al día (figura 1).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas para la concentración de Cu en sangre total entre los grupos:

F 1-5 cig/día = $41,28 \pm 17,14$ µg/dL;

F > 6 cig/día = $39,59 \pm 11,82$ µg/dL,

NF = $36,50 \pm 7,62$ µg/dL; K-W = 2,15; $p = 0,34$.

Los fumadores crónicos fueron el grupo con mayor concentración de Cd ($5,0 - 10,0$ µg/L) el cual se encontró en 9/50 personas (18,0 %); mientras que, sólo 1/50 personas del grupo de los no fumadores (2,0 %) exhibió concentraciones de Cd de $5,0$ µg/L.

Los fumadores masculinos presentaron mayores concentraciones de Zn en sangre ($0,64 \pm 0,18$ mg/L) que las mujeres ($0,56 \pm 0,16$ mg/L, K-W = 2,22; $p = 0,000$). Estas diferencias estadísticas significativas no fueron observadas por género en el grupo de los no fumadores (mujeres: $0,68 \pm 0,21$ mg/L; hombres $0,72 \pm 0,28$ mg/L;

K-W = 1,06; $p = 0,207$).

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de Hb, el Hto y la CHCM en los grupos (tabla 1). Ni entre las concentraciones de albúmina ni globulinas; se observó un incremento estadísticamente significativo en los leucocitos de fumadores (tabla 1) y en los grupos tiales totales (figura 2). Los glóbulos blancos y rojos se correlacionaron positivamente con el Fe total en sangre ($r = 0,29$, $p = 0,037$; $r = 0,44$, $p = 0,003$, respectivamente) en fumadores crónicos, no así en los no fumadores.

Tabla 1. Parámetros hematológicos y bioquímicos en fumadores crónicos y no fumadores

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS y BIOQUÍMICOS	NO FUMADORES	FUMADORES (1-5 cig/día)	FUMADORES (> 6 cig/día)	K-W (p)
Eritrocitos (10^{12} L)	$4,60 \pm 0,80$	$5,20 \pm 1,60$	$4,40 \pm 0,80$	K-W = 2,62 (p = 0,268)
Hematocrito (%)	$44,80 \pm 5,00$	$44,00 \pm 5,00$	$43,00 \pm 3,00$	K-W = 2,67 (p = 0,262)
Hemoglobina (g/dL)	$14,00 \pm 1,50$	$13,90 \pm 1,70$	$13,70 \pm 1,30$	K-W = 1,50 (p = 0,482)
VCM (fl)	$91,70 \pm 4,80$	$101,50 \pm 5,00$	$96,80 \pm 5,00^*$	K-W = 41,61 (p = 0,000)
CHCM	$31,56 \pm 0,90$	$31,80 \pm 1,10$	$31,70 \pm 1,10$	K-W = 0,62 (p = 0,730)
Leucocitos (10^9 L)	$7,10 \pm 1,40$	$8,20 \pm 1,80$	$8,30 \pm 2,60^*$	K-W = 15,00 (p = 0,000)
Plaquetas (10^9 L)	$271,00 \pm 72,00$	$270,40 \pm 62,00$	$273,00 \pm 56,00$	K-W = 0,09 (p = 0,954)
Proteínas totales (g/dL)	$7,40 \pm 0,40$	$7,40 \pm 0,40$	$7,30 \pm 0,45$	K-W = 1,42 (p = 0,490)
Albúmina (g/dL)	$4,50 \pm 0,20$	$4,40 \pm 0,40$	$4,30 \pm 0,10$	K-W = 1,63 (p = 0,441)
Globulinas (g/dL)	$2,98 \pm 0,10$	$2,94 \pm 0,20$	$2,92 \pm 0,10$	K-W = 1,06 (p = 0,587)

K-W= prueba no paramétrica Kruskal-Wallis
p= probabilidad; $p < 0,05$ = estadísticamente significativo= *

No se encontró correlación entre el Fe total en sangre y los metales Zn, Cu, Cr y Ni, ni en fumadores crónicos, ni en no fumadores; se mostró correlación entre las concentraciones de Fe y Cd en sangre de individuos fumadores crónicos ($r = 0,57$, $p = 0,000$); igualmente, entre la albúmina y los grupos tioles ($r = 0,30$, $p = 0,033$).

En orina se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de Cu, Zn y Ni entre los grupos; no así para las concentraciones de Fe y Cr, no fue detectado el Cd en orina (tabla 2).

Figura 2. Comparación de las concentraciones de tioles totales (TT) en suero de no fumadores (NF), fumadores crónicos de 1-5 cigarrillos al día (1-5) y fumadores crónicos de más de 6 cigarrillos al día (> 6)

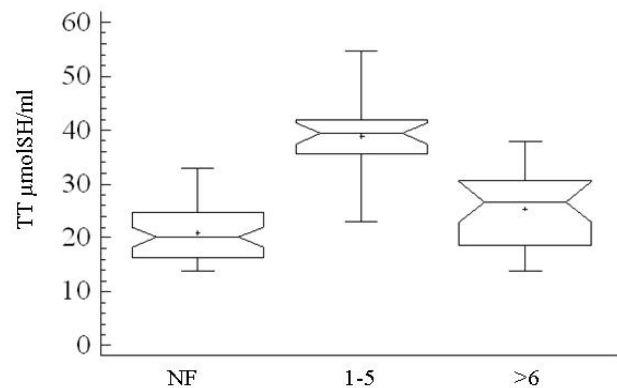


Tabla 2. Concentraciones de metales en orina de fumadores crónicos y no fumadores

METALES EN ORINA	NO FUMADORES	FUMADORES (1-5 cig/día)	FUMADORES (> 6 cig/día)	K-W (p)
Fe mg/L	1,63 ± 1,45	2,00 ± 2,02	1,85 ± 1,49	K-W = 2,09 (p = 0,350)
Cu µg/L	0,00 - 3,40	0,00 - 10,01	0,00 - 16,77*	K-W = 9,67 (p = 0,007)
Zn mg/L	0,22 ± 0,24	1,96 ± 2,21	2,88 ± 2,05*	K-W = 46,85 (p = 0,000)
Cr µg/L	0,03 ± 0,09	0,02 ± 0,04	0,07 ± 0,11	K-W = 5,89 (p = 0,052)
Ni µg/L	0,03 ± 0,05	0,07 ± 0,05	0,04 ± 0,05*	K-W = 12,67 (p = 0,001)

K-W= prueba no paramétrica Kruskal-Wallis
p = probabilidad; p < 0,05= estadísticamente significativo= *

DISCUSIÓN

El estatus de hierro en sangre es afectado por el hábito de fumar cigarrillos, demostrado por el incremento de este metal en los fumadores y probablemente se relacione con el síndrome inflamatorio generado por la exposición crónica al humo del tabaco. Se ha indicado que altos niveles de hierro en plasma de fumadores crónicos se asocia con la peroxidación de lipoproteínas de baja densidad y con la disminución de la actividad de la enzima catalasa en un 75 % y de su expresión en un 50 %⁹.

No se observaron diferencias entre las concentraciones de hemoglobina de los grupos evaluados ni en las concentraciones de eritrocitos, ni en la CHCM, contradiciendo lo reportado en la literatura que señala que la continua exposición al monóxido de carbono en los fumadores puede producir un cierto grado de hipoxia que conduce al incremento de las concentraciones de hemoglobina como una respuesta adaptativa¹⁰.

Aunque las concentraciones de leucocitos se encuentran dentro de los límites de referencia, se observaron los valores significativamente más elevados

en los fumadores crónicos (tabla 1). Además, la correlación positiva entre la concentración de hierro en sangre total y el número de leucocitos ($r = 0,29$, $p = 0,037$), sugiere que el incremento en las concentraciones de hierro se asocia con un proceso inflamatorio crónico. La leucocitosis es una característica ya documentada en los fumadores y se relaciona con inflamación crónica^{11,12}.

La inflamación generada por la leucocitosis induce la producción de citoquinas proinflamatorias tales como la IL-6¹³, esta citoquina se relaciona con el metabolismo del hierro a través de la hepcidina, hormona expresada en el hepatocito como un precursor propeptídico y secretada en la sangre como un péptido activo de 25 aminoácidos y que regula el metabolismo del hierro¹⁴. Durante la inflamación, la generación de citoquinas inflamatorias y de proteínas de fase aguda interfiere con el aporte de Fe por el macrófago, lo que trae como consecuencia la acumulación de hierro en la ferritina de los macrófagos quizás este sea el mecanismo que explique el incremento de Fe en este grupo.

Adicional a este mecanismo, la captación de otros metales no esenciales capaces de competir y alterar directamente alguna de las rutas de manejo de hierro por el organismo como por ejemplo, unión de metales tóxicos a la transferrina, ceruloplasmina o ferritina, puede contribuir a potenciar el desbalance hormonal de la homeostasis de hierro. Uno de los metales que presenta evidencia de alterar la homeostasis del hierro es el cadmio, se ha demostrado que este metal interacciona con la proteína IRP-1 inactivándola, esta proteína es reguladora del metabolismo intracelular del Fe¹⁵.

El cadmio es uno de los principales metales tóxicos encontrados en el humo del cigarrillo, debido a la capacidad que tiene la planta *Nicotiana tabacum* de bioconcentrarlo¹⁶. Es un metal no esencial y cuya toxicidad ha sido muy bien documentada^{17,18}. En este estudio se encontró una relación positiva entre las concentraciones de Fe y la de Cd ($r = 0,57$, $p = 0,000$) en fumadores crónicos.

Aunque el metal con el cual interacciona principalmente el cadmio es el cinc, metal esencial necesario en diferentes procesos críticos para la célula como lo son los procesos de transcripción y traducción de proteínas, al formar parte de las proteínas llamadas dedos de cinc, también interviene en el mantenimiento del estado redox de la célula, al ser cofactor de la enzima Cu-Zn superóxido dismutasa, enzima clave en la transformación de superóxido generado durante el metabolismo aeróbico¹⁹. Se observó una disminución significativa en las concentraciones de Zn en sangre e incremento de sus concentraciones en la orina. Este

resultado sugiere que el Cd tiende a ocupar los sitios moleculares de unión del Zn y el organismo tiende entonces a desechar el Zn que pareciera está en exceso.

En resumen, al rompimiento de la homeostasis de metales esenciales, tales como el Fe y el Zn se suma el proceso de estrés oxidativo generado, tanto por el Fe como por metales presentes en el humo del tabaco, tales como el Cd y Ni que inducen un desbalance prooxidante/antioxidante a través de la generación de radicales libres, dependiendo esto de sus propiedades redox, contribuyendo de esta manera a incrementar la respuesta inflamatoria¹³.

El organismo parece defenderse del estrés oxidativo incrementando sus concentraciones de grupos tioles, como lo demuestra el incremento de los mismos en el grupo de fumadores crónicos. Los grupos tioles totales en plasma corresponden mayoritariamente a la proteína albúmina, la cual es un importante blanco de oxidantes debido a su alta concentración²⁰. La albúmina es un regulador del transporte de metales en el plasma, principalmente los metales esenciales Cu y Zn y los tóxicos Ni y Cd^{21,22}; también se ha demostrado que controla el Fe libre en plasma para evitar el daño oxidativo provocado por este metal activo redox a través de reacciones de Fenton²³.

Chung et al.²⁴ demostraron que el hierro reacciona con los tioles en el plasma, principalmente con la albúmina generando especies reactivas y reduciendo la capacidad antioxidante del plasma. La relación encontrada entre los grupos tioles y la albúmina en los fumadores crónicos demuestra que esta proteína juega un papel clave en tratar de mantener la defensa antioxidante ante el incremento del estrés oxidativo generado por el fumar cigarrillos; igualmente, la disminución de Zn y Ni en sangre y su incremento en la orina podría ser explicado por un mecanismo que involucra a los grupos tioles de la albúmina²².

CONCLUSIONES

El tabaquismo ha sido definido como un síndrome inflamatorio lentamente progresivo de daño multisistémico²⁵. De acuerdo con nuestros resultados, en los fumadores crónicos, el Fe juega un papel central en la posible progresión y desarrollo de las enfermedades relacionadas con este hábito; primero por su rol central en el metabolismo aeróbico y segundo al influir en el metabolismo bioquímico que involucran a los otros metales ya sea esenciales como el Zn, Cu, Ca y Mg o tóxicos tales como el Cd, Cr, y Ni. Estos aspectos ameritan una más profunda revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas M, Martínez N, Bravo A et ál. Influencia del hábito de fumar sobre las concentraciones séricas de cinc, cobre y selenio en adultos jóvenes. *AVFT* 2007; 26(1):42-47.
2. Pourkhabbaz H. Investigation of toxic metals in the tobacco of different Iranian cigarette brands and related health issues. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2012; 5(1):636-44.
3. Afridi H, Talpur FN, Kazi TG et ál. Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers. *Environ. Monit. Assess.* 2015;187(4):4353.
4. Tellez-Plaza M, Jones MR, Dominguez-Lucas A et ál. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013;15(10):356-62.
5. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud [actualizada en 2002; citado el 13 de abril de 2015] disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.html.
6. República Bolivariana de Venezuela. Código de Ética para la vida. Caracas: Ediciones del Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias; 2011.
7. Thomsen V, Schatzlain D, Mercurio D. Limits of detection in spectroscopy. *Spectroscopy* 2003;18(12):112-4.
8. Sedlak L. Determination of total sulfhydryl groups in biological samples using DTNB. *Anal. Biochem.* 1968;25:192-205.
9. Yoshida H, Sasaki K, Hirowatari et ál. Increased serum iron may contribute to enhanced oxidation of low-density lipoprotein in smokers in part through changes in lipoxygenase and catalase. *Clin. Chim. Acta* 2004;345:161-70.
10. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clin. Chim. Acta* 2007;377:14-38.
11. Asthana A, Johnson HM, Piper ME et ál. Effects of Smoking Intensity and Cessation on Inflammatory Markers in a Large Cohort of Active Smokers. *Am. Heart. J.* 2010; 160(3):458-63.
12. ALS, Lakshmanan A, GK P. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8(7):BC11-3.
13. Milnerowicz H, Sciskalska M, Dul M. Proinflammatory effects of metals in persons and animals exposed to tobacco smoke. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;29:1-10.
14. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hecpudin-central regulator of iron metabolism. *Eur. J. Haematol.* 2007;78(1):1-10.
15. Liu Y, Xiao W, Templeton DM. Cadmium-induced aggregation of iron regulatory protein-1. *Toxicology* 2014;324:108-15.
16. Xie L, He X, Shang S et ál. Comparative proteomic analysis of two tobacco (*Nicotiana tabacum*) genotypes differing in Cd tolerance. *Biomaterials.* 2014; 27(6):1277-89.
17. Luevano J, Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2014;33(3):183-94.
18. Jancic SA, Stosic BZ. Cadmium effects on the thyroid gland. *Vitam. Horm.* 2014;94:391-425.
19. Klug A. The discovery of zinc fingers and their development for practical applications in gene regulation and genome manipulation. *Q. Rev. Biophys.* 2010;43(1):1-21.
20. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: The central contribution of albumin to redox processes. *Free Rad. Biol. Med.* 2013;65:244-53.
21. Bal W, Sokołowska M, Kurowska E et ál. Binding of transition metal ions to albumin: Sites, affinities and rates. *Biochim. Biophys. Acta* 2013;1830(12):5444-55.
22. Morris TT, Keir JLA, Boshart SJ et ál. Mobilization of Cd from human serum albumin by small molecular weight thiols. *J. Chromat. B.* 2014;95:816-82.
23. Silva AMN, Hider RC. Influence of non-enzymatic post-translation modifications on the ability of human serum albumin to bind iron. Implications for non-transferrin bound iron speciation. *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1794:1449-58.
24. Chung K-Y, Lee S-J, Chung S-M et ál. Generation of free radical by interaction of iron with thiols in human plasma and its possible significance. *Thromb. Res.* 2005;116:157-64.
25. Pérez-Bautista O, Ramírez-Venegas A, Escobar-Arriaga E et ál. Diferencias de marcadores de inflamación entre fumadores y no fumadores en una población mexicana. *Rev. Invest. Clin.* 2009;6:205-11.