

Efectos biológicos protectores del ejercicio en modelos experimentales de tabaquismo: Más allá de la cesación y la abstinencia

IVÁN RODRÍGUEZ-NÚÑEZ*

Protectives biological effects of exercise in animals models of tobacco smoking: Beyond tobacco cessation and withdrawal

Smoking is considered one of the main causes of morbidity and mortality in the general population. In Chile, the prevalence of smoking reaches 36.7% in men and 28.5% in women. In this context, several pharmacological and non-pharmacological strategies have been proposed to promote the cessation of their use, as well as to counteract the comorbidities associated with prolonged smoking. Among them, physical exercise has been traditionally considered, due to its impact on the promotion of cessation of smoking, as well as its effects in reducing the clinical manifestations of withdrawal syndrome. However, studies conducted in animal models during the last 10 years have provided strong data to support the hypothesis that regular practice of physical exercise would also be effective in preventing or modulating oxidative stress and the inflammatory response induced by tobacco, preventing the organic deterioration of exposed physiological systems. The objective of this review is to discuss the published evidence regarding the biological effects induced by physical exercise and its impact on the reversion of the pathophysiological mechanisms underlying the comorbidities associated with smoking, focusing the analysis on the mechanisms of oxidative stress and inflammatory response of the respiratory and cardiovascular system.

Key words: Tobacco; Nicotine; Inflammation; Mediators of inflammation; Oxidative stress; Lung; Blood vessels; Endothelium; Exercise; Physical effort.

Resumen

El tabaquismo es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población general. En Chile la prevalencia de tabaquismo alcanza el 36,7% en hombres y 28,5% en mujeres. En este contexto, diversas estrategias farmacológicas y no farmacológicas han sido propuestas para promover la cesación de su consumo, así como para contrarrestar las comorbilidades asociadas al tabaquismo prolongado. Entre ellas, el ejercicio físico ha sido tradicionalmente considerado, por su impacto en la promoción de la cesación del hábito tabáquico, así como también por sus efectos en la reducción de las manifestaciones clínicas del síndrome de abstinencia post cesación. No obstante, estudios realizados en modelos animales durante los últimos 10 años han proporcionado datos contundentes para sustentar la hipótesis de que la práctica regular de ejercicio físico sería también efectiva para prevenir o modular el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria inducida por el tabaco, previniendo el deterioro orgánico de los sistemas fisiológicos expuestos. Esta revisión tiene por objetivo discutir la evidencia publicada respecto a los efectos biológicos inducidos por ejercicio físico y su impacto en la reversión de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las comorbilidades asociadas al hábito tabáquico, focalizando el análisis en los mecanismos de estrés oxidativo y respuesta inflamatoria del sistema respiratorio y cardiovascular.

Palabras clave: Tabaco; Nicotina; Inflamación; Mediadores de Inflamación; Estrés oxidativo; Pulmón; Vasos sanguíneos; Endotelio; Ejercicio; Esfuerzo físico.

* Departamento de Kinesiología, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Introducción

El tabaquismo es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población general¹. En Chile, la prevalencia de tabaquismo (consumo diario y ocasional) actualmente alcanza a un 32,5% en personas mayores de 15 años, siendo un 36,7% en hombres y 28,5% en mujeres². Sí bien, el consumo ha disminuido significativamente en los últimos años, en nuestro país aún se aprecian cifras que lideran la prevalencia de tabaquismo en América Latina³. En consecuencia, este factor de riesgo constituye un problema de salud pública vigente en nuestro medio.

El humo del cigarrillo contiene nicotina y una plétora de componentes químicos y agentes oxidantes que se encuentran en fase líquida y en fase gaseosa⁴⁻⁶. Estos compuestos atraviesan rápidamente la barrera alvéolo-capilar y se distribuyen ampliamente en nuestros sistemas fisiológicos, promoviendo mecanismos fisiopatológicos claves para el deterioro orgánico asociado al tabaco, como: estrés oxidativo, inflamación y desbalance autonómico⁷⁻⁹.

Por otra parte, el ejercicio físico constituye una de las estrategias no farmacológicas más frecuentemente empleadas para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias¹². Gracias a que promueve mecanismos de respuesta y adaptación biológica que favorecen el restablecimiento funcional de los sistemas afectados¹³⁻¹⁸.

En el contexto del tabaquismo, el ejercicio físico ha sido tradicionalmente propuesto como estrategia para promover el cese del hábito y/o para prevenir fenómenos de abstinencia post cesación^{10,11}. No obstante, estudios recientes también han revelado la estrecha relación existente entre el sedentarismo y la activación de mecanismos que favorecen el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria del sistema respiratorio y osteomuscular en modelos de tabaquismo experimental¹². Esto ha sido refrendado por una serie de estudios publicados en los últimos 10 años, que muestran la potencial eficacia del ejercicio físico repetitivo en la prevención y modulación de los mecanismos fisiopatológicos desencadenados por los agentes nocivos del tabaco^{13,14}. Proporcionando antecedentes que permiten reposicionar al ejercicio físico como una potencial estrategia de intervención farmacológica para el tratamiento de las comorbilidades asociadas al tabaquismo.

Por lo tanto, en esta revisión se pretende discutir los mecanismos biológicos inducidos por el ejercicio físico repetitivo y su influencia en la prevención o reversión de las alteraciones fisiopatológicas inducidas por el tabaquismo.

Para la realización de esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda de artículos científicos en la base de datos MEDLINE, considerando la siguiente estrategia: (*cigarette smoking AND exercise*) AND (*cardiovascular system OR respiratory system OR oxidative stress OR inflammation*). Los artículos debían comunicar estudios dirigidos a determinar los efectos biológicos del ejercicio físico en modelos experimentales de tabaquismo, considerando como desenlaces: mecanismos de estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, función endotelial o balance autonómico.

La búsqueda arrojó 230 artículos, de los cuales, 10 cumplieron los criterios de elegibilidad (Tabla 1).

Breve revisión de la fisiopatología del tabaquismo

El humo del cigarrillo contiene una alta concentración de oxidantes y radicales libres. Entre ellos, los más prevalentes son: el anión superóxido (O_2^*) y el óxido nítrico (NO). Estas moléculas reaccionan rápidamente para formar peroxinitrito (ONOO), el cual, promueve intensamente la peroxidación de lípidos y oxidación de grupos sulfidrilos^{15,16}. Por su parte, los alquitranes del tabaco contienen oxidantes de naturaleza orgánica (semiquinonas, quinonas e hidroquinonas) que reaccionan con O_2 para producir altas concentraciones de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión hidroxilo (OH) en el epitelio¹⁷.

En el parénquima pulmonar, estos compuestos producen daño pulmonar directo e incrementan el metabolismo oxidativo de macrófagos, monocitos, eosinófilos y neutrófilos, induciendo además la producción endógena de H_2O_2 , OH y O_2^* ^{18,19}.

La principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ERDOS) en el sistema fagocítico pulmonar es la enzima NADPH oxidasa¹⁹. En condiciones fisiológicas, el O_2^* producido por este complejo enzimático promueve mecanismos necesarios para la homeostasis celular^{20, 21}, no obstante, los componentes del tabaco agudizan los incrementos en la síntesis de O_2^* , favoreciendo el estrés oxidativo²²⁻²⁴. Adicionalmente, se produce un incremento en la expresión de la

Tabla 1. Resumen de la evidencia de los efectos del ejercicio en modelos experimentales de tabaquismo

Autor (año)	Especie animal	Protocolo de tabaquismo	Modalidad de ejercicio experimental [#]	Parámetros de entrenamiento*	Resultados*
Menegali y cols (2009) ³⁸	Ratón C57BL-6 (2 meses) Macho	Fuente primaria de gas (300 mg/m ³ MP) 72 minutos diarios / 7 días por semana / 2 meses.	Natación Inicia posterior al protocolo de tabaquismo	2 × 30 min de natación libre y de intervalo / 5 días por semana / por 8 semanas	↓ O ₂ * ↑ SOD en tejido pulmonar ↑ CAT en tejido pulmonar ↓ Activación de macrófagos y neutrófilos alveolares ↓ Enfisema pulmonar ↑ Densidad de fibras elásticas alveolares
Mayhan y cols (2010) ⁴²	Rata Sprague Dawley Macho (Adulto)	Nicotina por micro bomba de infusión (Dosis 2 mg/kg/día) Durante 4 semanas	Cinta rodante (Carga constante) Se realiza paralelo al tratamiento con nicotina	Intensidad moderada por 60 min / 5 días por semana / por 4 semanas	↓ Producción de superóxido en arteriolas cerebrales ↑ Expresión SOD-1 en arteriolas cerebrales ↑ La vasodilatación mediada por ADP y NMDA en arteriolas cerebrales
Toledo y cols (2012) ³⁹	Ratón C57BL/6 Macho (6 – 8 semanas)	Fuente primaria de gas, (250 – 300 PPM CO). 30 min diarios / 5 días por semana / por 24 semanas	Cinta rodante (Carga constante) Se realiza paralelo al protocolo de tabaquismo	50% de Vel. Máx por 60 min / 5 días por semana / 24 semanas	↓ ERDOS en lavado bronquioalveolar ↓ 8 isoprostanos en tejido pulmonar ↑ GPx en tejido pulmonar ↑ CuZnSOD en tejido pulmonar ↑ IL-10 en tejido pulmonar ↓ MCP1 en tejido pulmonar
Al Obaidi y cols (2012) ⁴³	Rata Wistar Macho (Adulto)	Nicotina subcutánea (Dosis 1,5 mg/kg/día). Durante 4 semanas	Natación (Carga constante) Se realiza paralelo al tratamiento con nicotina	Intensidad vigorosa por 30 a 45 min / 5 días por semana / 4 semanas	↑ SOD en tejido pulmonar ↑ GPx en tejido pulmonar ↑ CAT en tejido pulmonar ↓ Signos de enfisema pulmonar
Hassel y cols (2014) ⁴⁴	Ratón A/JOlA ^{Hsd} Hembra (9 semanas)	Fuente primaria de gas (100 – 200 mg/m ³ MP) 6 horas diarias / 5 días por semana / por 14 semanas	Cinta rodante (HIT) Se realiza posterior al protocolo de tabaquismo	4 min a 85 – 90% W _{máx} (25° de inclinación) y 2 min al 50 – 60 % W _{máx} (60% inclinación) por 1 h / 5 días por semana / 4 semanas	↑ Función sistólica y diastólica del ventrículo derecho ↓ TRIV
Kuru y cols (2015) ⁴⁰	Rata Sprague Dawley Macho (Adulto)	Fuente secundaria de gas (2 cigarrillos). 6 días por semana. Nicotina intraperitoneal (Dosis 0,1 mg/kg/día). Ambos protocolos realizados por 4 semanas	Natación (Carga constante) Se realizó paralelo a los protocolos de tabaquismo	Intensidad moderada por 60 min diarios / 5 días por semana / 4 semanas	↓ MDA en tejido hepático, colónico y gástrico ↓ MPO en tejido hepático y colónico ↓ Score de daño histológico hepático, colónico y gástrico ↓ Degeneración del epitelio gástrico ↓ Edema intersticial y degeneración alveolar
Nesi y cols (2016) ⁴¹	Ratón C57BL-6 Macho (3 – 4 meses)	Fuente primaria de gas (300 mg/m ³ MP) 72 minutos diarios / 7 días por semana / por 4 semanas	Natación (Carga constante) Se realizó paralelo al protocolo de tabaquismo	2 × 30 min de natación libre y 5 min de intervalo / 5 días por semana / por 8 semanas	↓ Superóxido en tejido pulmonar ↑ SOD en tejido pulmonar ↓ CAT en tejido pulmonar ↑ GPx en tejido pulmonar ↓ TBARS y grupos carbonilo en tejido pulmonar ↓ La infiltración de macrófagos y áreas de disrupción alveolar
Bowen y cols (2017) ⁴⁷	Ratón A/JOlA ^{Hsd} Hembras (10 semanas)	Fuente primaria de humo de cigarro (200 mg/m ³ MP). 6 horas diarias / 5 días por semana / 20 semanas	Entrenamiento HIT en cinta rodante. Inicia posterior al protocolo de tabaquismo	10 intervalos de 4 min al 90% de Vel. Máx Períodos de recuperación de 2 minutos al 60% de Vel. Max Duración 6 semanas	↑ Capacidad física ↑ Función ventricular ↑ Función diafragmática ↑ Función endotelial ↑ eNOS en diafragma ↓ NADPH oxidasa en diafragma ↓ MAFbx en diafragma
Vieira-Ramos y cols (2018) ⁴⁵	Ratón C57BL/6 Macho (6 – 8 semanas)	Fuente secundaria de humo de cigarro (354,8 mg/m ³ MP) 30 min diarios / 5 días por semana / 24 semanas	Entrenamiento con carga constante en cinta rodante Se realiza paralelo al protocolo de tabaquismo	50% Vol. Máx 60 min / 5 días por semana / 24 semanas	↑ NRF2 en diafragma ↑ HMOX1 en diafragma ↓ MMP-9 en diafragma ↓ MMP-2 en diafragma

Autor (año)	Especie animal	Protocolo de tabaquismo	Modalidad de ejercicio experimental [†]	Parámetros de entrenamiento ^{&}	Resultados*
Kruger y cols (2018) ⁴⁶	Ratón C57BL/6 Macho (Adultos)	Fuente primaria de humo de cigarro (140 mg/m ³ MP) 6 h diarias / 5 días por semana / 8 meses	Entrenamiento con carga constante en cinta rodante Se realiza paralelo al protocolo de tabaquismo	80% de VO ₂ Máx por 30 min / 5 días por semana / 2 meses	↑ Peso relativo del músculo recto femoral, sóleo y gastrocnemio ↑ Fibras tipo 1 en músculo recto femoral, sóleo y gastrocnemio ↓ IL-1β y TNF-α en músculo ↑ IGF-1 en músculo ↑ Fosfo-mTOR en músculo ↑ CACT y CPTII en músculo ↓ GLUT4 en músculo ↓ CD62L en linfocitos circulantes ↓ VCAM-1 en linfocitos circulantes ↓ L-Selectina en linfocitos circulantes

#: La columna describe los parámetros del protocolo de tabaquismo: Fuente y dosis de gas / duración de la exposición / frecuencia semanal / duración total del protocolo, &: La columna describe los parámetros de ejercicio físico: Intensidad y duración de la sesión / frecuencia semanal / duración total del entrenamiento, *: Sólo se muestran los parámetros que han sido afectados por el tabaquismo y restablecidos o potenciados por el ejercicio físico repetitivo. MP: Material particulado, CO: monóxido de carbono, PPM: partículas por millón, HIT: High intensity Interval training, Wmax: Trabajo máximo, O₂*: Anión superóxido, SOD: Superóxido dismutasa, CAT: Catalasa, ADP: Adenosin difosfato, NMDA: ácido N-metil-D-aspartico, ERDOS: Especies reactivas de oxígeno, GPx: Glutación peroxidasa, CuZnSOD: superóxido dismutasa cobre-zinc, IL-10: Interleucina 10, MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos-1, NF-κβ: Factor nuclear κβ, VD: Ventrículo derecho, TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica, MDA: malondialdehído, TBARS: Sustancias Reactivas ácido tiobarbitúrico, MAFbx: Muscle atrophy F-box, NRF2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, MMP: Metaloproteína de matriz, HMOX1: Hemo oxigenasa 1, TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa, IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo I, Fosfo-mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero fosforilada, CACT: carnitina-acilcarnitina translocasa, CPTII: Carnitina palmitoiltransferasa II, GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4, VCAM-1: Molécula de adhesión celular vascular tipo 1. ↑ aumento; ↓ disminución.

enzima mieloperoxidasa (MPO) en neutrófilos pulmonares^{25,26}, lo cual, promueve la oxidación de los fosfolípidos de membrana, dando inicio a una cascada de señalización inflamatoria en el tejido pulmonar²⁷.

Por su parte, en el sistema cardiovascular se ha observado que los componentes del tabaco promueven la síntesis de O₂* y H₂O₂, tanto en el endotelio, como en el músculo liso vascular; mediante mecanismos dependientes de la enzima NADPH oxidasa^{28,29}. Estos cambios biológicos conllevan a la disminución de la biodisponibilidad de NO endotelial y al incremento en la síntesis de ONOO, afectando negativamente la capacidad de dilatación vascular²⁸.

Por su parte, enzimas antioxidantes como el glutatión (GSH) y superóxido dismutasa (SOD) reducen su expresión y actividad en los sistemas fisiológicos expuestos a los compuestos tóxicos del tabaco, comprometiendo significativamente la capacidad antioxidante de los tejidos involuados³⁰⁻³³.

Respecto a la respuesta inflamatoria, diversos estudios muestran que la exposición al tabaco se

asocia fuertemente con el desarrollo de un fenotipo pro inflamatorio en el territorio pulmonar y cardiovascular, debido al incremento de citocinas pro inflamatorias y la reducción de citocinas anti inflamatorias^{19,34-37}. Una vía importante es la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB), que cataliza la transcripción de varias citoquinas y agentes quimiotácticos como IL-6, 8, TNF-α y MCP-1 en el parénquima pulmonar y lecho vascular^{28,34}.

Efecto biológico del ejercicio

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los estudios que han explorado el efecto biológico del ejercicio físico repetitivo en modelos experimentales de tabaquismo. El balance redox y la respuesta inflamatoria han sido los mecanismos fisiopatológicos más estudiados. A continuación, se presenta una síntesis de la evidencia publicada.

1. Reducción del estrés oxidativo

La evidencia revela que el ejercicio físico

repetitivo podría ser efectivo en atenuar el incremento en la síntesis de moléculas oxidantes y podría promover la síntesis de moléculas antioxidantes. Menegali y cols demostraron que 8 semanas de ejercicio de natación revirtió el incremento en la producción de O_2^* en el parénquima pulmonar de ratones C57BL/6 expuestos previamente al humo del tabaco. Sin embargo, no observaron efectos sobre los subproductos de la peroxidación lipídica y compuestos carbonilos³⁸. Por su parte, Toledo y cols observaron en ratones C57BL/6 que 24 semanas de entrenamiento moderado en cinta rodante (50% velocidad máxima) previno el incremento en la síntesis de ERDOS (Especies Reactivas Derivadas del Oxígeno) en el lavado broncoalveolar y de 8-isoprostano en el parénquima pulmonar en el grupo de animales expuestos al humo del cigarro³⁹. Resultados similares fueron observados por Kuru y cols quienes demostraron que 4 semanas de natación revirtieron el incremento en los niveles de malonilaldehído (MDA) en el tejido pulmonar de los animales expuestos al tabaco⁴⁰. Interesantemente Nesi y cols observaron que intervenciones realizadas antes del protocolo de tabaquismo, como el pre-entrenamiento, podría prevenir el desarrollo de peroxidación lipídica y el incremento en la producción de compuestos carbonilos en el territorio pulmonar⁴¹.

Los mecanismos observados en el territorio pulmonar han sido reproducidos en el lecho vascular. En este sentido, Mayhan y cols observaron, en ratas Sprague Dawley, que 4 semanas de ejercicio moderado podría atenuar el incremento en la producción de O_2^* en arterias cerebrales de ratas tratadas con nicotina por 4 semanas⁴².

En relación a los mecanismos antioxidantes, algunos estudios sugieren que el entrenamiento físico podría incrementar la expresión y la actividad de SOD, Catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) en el territorio pulmonar y vascular de animales expuestos a protocolos experimentales de tabaquismo^{38,39,42,43}.

Resultados interesantes fueron observados en el estudio de Nesi y cols quienes observaron, posterior al protocolo de tabaquismo, un incremento en la actividad de SOD y GPx, así como una reducción en la actividad de CAT en el parénquima pulmonar de los animales entrenados, sugiriendo que el ejercicio físico repetitivo podría promover mecanismos diferenciados en la cadena de reacciones redox⁴¹.

2. *Modulación de la respuesta inflamatoria*

En relación al efecto biológico del ejercicio sobre la respuesta inflamatoria, diversos estudios han revelado que el ejercicio físico sería efectivo en reducir la infiltración de macrófagos y neutrófilos en el tejido pulmonar de animales expuestos al humo de cigarrillo^{38,41}. Adicionalmente, se ha evidenciado que protocolos prolongados de ejercicio previenen la caída en la expresión de IL-10 (citoquina antiinflamatoria) y el incremento de la MCP-1 en el tejido pulmonar³⁹.

3. *Prevención del daño pulmonar y disfunción muscular*

Los mecanismos previamente descritos sustentan la idea de que el ejercicio físico podría atenuar el daño tisular inducido por el tabaquismo. Es así como diversos estudios han revelado que el entrenamiento físico sería efectivo en prevenir la ruptura de los tabiques interalveolares y el incremento de los espacios aéreos distales en animales expuestos a los agentes nocivos del tabaco³⁸⁻⁴¹.

Respecto al sistema muscular, Hassel y cols demostraron que el entrenamiento de alta intensidad sería efectivo en atenuar la disfunción del ventrículo derecho inducido por la exposición a los agentes deletéreos del tabaco⁴⁴. Adicionalmente, estudios recientes han revelado que el entrenamiento prolongado de intensidad alta y moderada podrían proteger al diafragma y músculos periféricos de la debilidad muscular inducida por la exposición al humo de tabaco, mediante mecanismos mediados por la inducción de genes antioxidantes y la supresión de genes proinflamatorios y de metaloproteinasas de matriz⁴⁵⁻⁴⁷.

Conclusiones generales y futuras directrices

Como ha sido señalado a lo largo del texto, el ejercicio físico repetitivo sería efectivo en prevenir el desencadenamiento de mecanismos fisiopatológicos claves para el desarrollo de las comorbilidades inducidas por tabaquismo. En la Figura 1 se muestra una imagen esquemática de los mecanismos biológicos involucrados, destacando el papel de la práctica de ejercicio regular en la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria inducida por la exposición al tabaco.

Si bien, las limitaciones metodológicas propias de los estudios en modelos animales impiden extrapolar en plenitud los alcances de

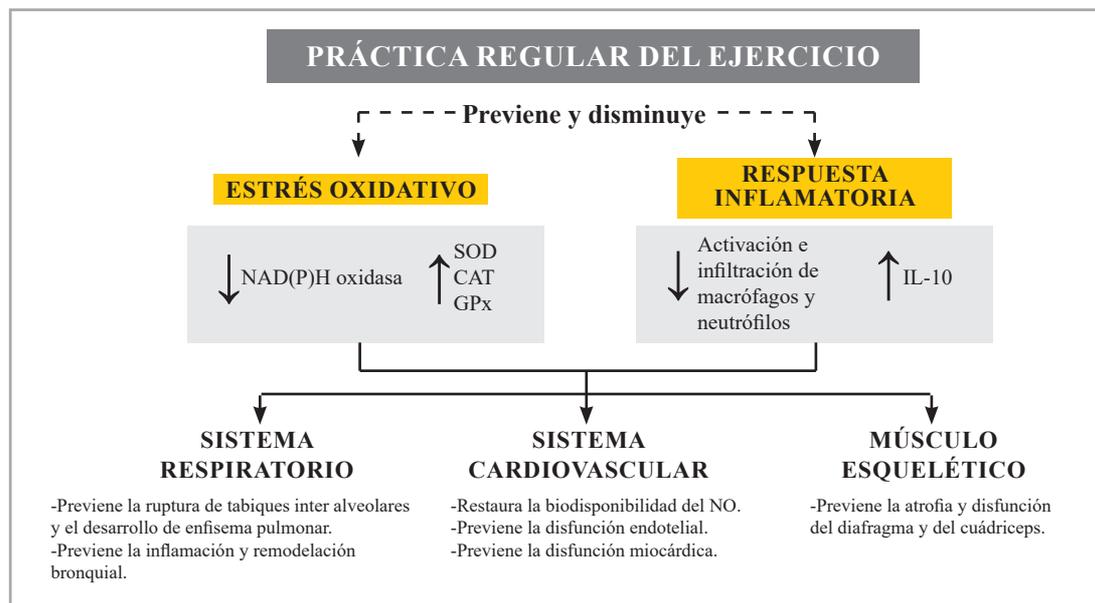


Figura 1. Mecanismos biológicos inducidos por la práctica regular de ejercicio físico en el contexto fisiopatológico del tabaquismo. SOD: Superóxido dismutasa; CAT: Catalasa; GPx: Glutatión peroxidasa; IL: Interleucina; NO: Óxido nítrico.

estos resultados al contexto clínico, la evidencia experimental disponible aporta datos valiosos para establecer algunos principios que deberían ser satisfechos a la hora de diseñar un programa de rehabilitación pulmonar para fumadores, con el propósito de poner en marcha mecanismos biológicos que contribuyan a prevenir o revertir el daño causado por el tabaquismo. Entre los tipos de entrenamiento destaca la modalidad de ejercicio continuo o interválico, con intensidad superior al 60% del VO_2 máximo, en sesiones de 20-45 minutos y ejecutadas al menos 3 o 4 veces por semana.

Esto ha sido refrendado en estudios recientemente publicados en personas fumadoras crónicas, quienes experimentaron mejorías significativas en la capacidad física, función endotelial y capacidad antioxidante, así como una disminución en marcadores de peroxidación lipídica, luego de protocolos de entrenamiento con características similares a las descritas precedentemente^{37,48-50}.

Se espera que esta revisión proporcione un marco referencial para el desarrollo de estudios experimentales con mayor nivel de evidencia, que permita reposicionar al ejercicio físico en el escenario del tratamiento de las comorbilidades asociadas al tabaquismo, más allá de su papel como un coadyuvante en el contexto de la cesación y la abstinencia.

Bibliografía

- 1.- PILKERTON CS, SINGH SS, BIAS TK, FRISBEE SJ. Changes in Cardiovascular Health in the United States, 2003-2011. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(9): e001650.
- 2.- World Health Organization W. Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tobacco/en/>; WHO; 2015.
- 3.- Salud OPdI. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018. Washington, D.C: OPS 2018.
- 4.- SCHICK S, GLANTZ S, PHILIP MORRIS. Toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control* 2005; 14: 396-404.
- 5.- SCHICK S, GLANTZ S. Scientific analysis of second-hand smoke by the tobacco industry, 1929-1972. *Nicotine Tob Res* 2005; 7: 591-612.
- 6.- PIADE JJ, WAJROCK S, JACCARD G, JANEKE G. Formation of mainstream cigarette smoke constituents prioritized by the World Health Organization-yield patterns observed in market surveys, clustering and inverse correlations. *Food Chem Toxicol* 2013; 55: 329-47.
- 7.- ITOH M, TSUJI T, NAKAMURA H, YAMAGUCHI K, FUCHIKAMI J, TAKAHASHI M, et al. Systemic effects of acute cigarette smoke exposure in mice. *Inhal Toxicol* 2014; 26: 464-73.
- 8.- YAMAGUCHI Y, NASU F, HARADA A, KUNITOMO M. Oxidants in the gas phase of cigarette smoke pass through the lung alveolar wall and raise systemic oxidative stress. *J Pharmacol Sci* 2007; 103(3): 275-82.
- 9.- MANZANO BM, VANDERLEI LC, RAMOS EM,

- RAMOS D. Acute effects of smoking on autonomic modulation: analysis by Poincare plot. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(2): 154-60.
- 10.- LEPPE ZJ, BENÍTEZ VÁ, CAMPOS AA, VILLARROEL PR. Actividad Física y Tabaquismo. *Rev Chil Enferm Respir* 2017; 33: 246-8.
 - 11.- ROBERTS V, MADDISON R, SIMPSON C, BULLEN C, PRAPAVESSIS H. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect, and smoking behaviour: systematic review update and meta analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 222: 1-15.
 - 12.- CIELEN N, MAES K, HEULENS N, TROOSTERS T, CARMELIET G, JANSSENS W, et al. Interaction between Physical Activity and Smoking on Lung, Muscle, and Bone in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 674-82.
 - 13.- MADANI A, ALACK K, RICHTER MJ, KRUGER K. Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res* 2018; 11: 155-67.
 - 14.- BATATINHA HAP, ROSA NETO JC, KRUGER K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exerc Immunol Rev* 2019; 25: 96-111.
 - 15.- CHOI DW. Nitric oxide: foe or friend to the injured brain? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90: 9741-3.
 - 16.- RADI R, BECKMAN JS, BUSH KM, FREEMAN BA. Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem* 1991; 266: 4244-50.
 - 17.- NAKAYAMA T, CHURCH DF, PRYOR WA. Quantitative analysis of the hydrogen peroxide formed in aqueous cigarette tar extracts. *Free Radic Biol Med* 1989; 7: 9-15.
 - 18.- YAO H, RAHMAN I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 254: 72-85.
 - 19.- RAHMAN I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005; 43: 167-88.
 - 20.- SANTILLO M, COLANTUONI A, MONDOLA P, GUIDA B, DAMIANO S. Nox signaling in molecular cardiovascular mechanisms involved in the blood pressure homeostasis. *Front Physiol*. 2015; 6: 194.
 - 21.- KALYANARAMAN B. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol* 2013; 1: 244-57.
 - 22.- MENG QR, GIDEON KM, HARBO SJ, RENNE RA, LEE MK, BRYN AM, et al. Gene expression profiling in lung tissues from mice exposed to cigarette smoke, lipopolysaccharide, or smoke plus lipopolysaccharide by inhalation. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 555-68.
 - 23.- MAI Y, HIGASHI T, TERADA K, HATATE C, NEPAL P, HORIGUCHI M, et al. Nicotine- and tar-free cigarette smoke extract induces cell injury via intracellular Ca²⁺-dependent subtype-specific protein kinase C activation. *J Pharmacol Sci* 2012; 120: 310-4.
 - 24.- ASANO H, HORINOUCHE T, MAI Y, SAWADA O, FUJII S, NISHIYA T, et al. Nicotine- and tar-free cigarette smoke induces cell damage through reactive oxygen species newly generated by PKC-dependent activation of NADPH oxidase. *J Pharmacol Sci* 2012; 118: 275-87.
 - 25.- RAHMAN I, MACNEE W. Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 669-81.
 - 26.- DROST EM, SKWARSKI KM, SAULEDA J, SOLER N, ROCA J, AGUSTI A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005; 60: 293-300.
 - 27.- UCHIDA K, SHIRAIISHI M, NAITO Y, TORII Y, NAKAMURA Y, OSAWA T. Activation of stress signaling pathways by the end product of lipid peroxidation. 4-hydroxy-2-nonenal is a potential inducer of intracellular peroxide production. *J Biol Chem* 1999; 274: 2234-42.
 - 28.- OROSZ Z, CSISZAR A, LABINSKY N, SMITH K, KAMINSKI PM, FERDINANDY P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H130-9.
 - 29.- TALUKDER MA, JOHNSON WM, VARADHARAJ S, LIAN J, KEARNS PN, EL-MAHDY MA, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H388-96.
 - 30.- REDDY S, FINKELSTEIN EI, WONG PS, PHUNG A, CROSS CE, VAN DER VLIET A. Identification of glutathione modifications by cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1490-8.
 - 31.- VAN DER TOORN M, SMIT-DE VRIES MP, SLEBOS DJ, DE BRUIN HG, ABELLO N, VAN OOSTERHOUT AJ, et al. Cigarette smoke irreversibly modifies glutathione in airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L1156-62.
 - 32.- ZHOU JF, YAN XF, GUO FZ, SUN NY, QIAN ZJ, DING DY. Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress. *Biomed Environ Sci* 2000; 13: 44-55.
 - 33.- HU JP, ZHAO XP, MA XZ, WANG Y, ZHENG LJ. Effects of cigarette smoke on aerobic capacity and serum MDA content and SOD activity of animal. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 4461-5.
 - 34.- YAO H, YANG SR, KODE A, RAJENDRASOZHAN S, CAITO S, ADENUGA D, et al. Redox regulation of lung inflammation: role of NADPH oxidase and NF-kappaB signalling. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 5): 1151-5.
 - 35.- LIN CC, LEE IT, YANG YL, LEE CW, KOU YR, YANG CM. Induction of COX-2/PGE(2)/IL-6 is crucial for cigarette smoke extract-induced airway inflammation: Role of TLR4-dependent NADPH oxidase activation. *Free Radic Biol Med* 2010; 48: 240-54.
 - 36.- CROTTY ALEXANDER LE, SHIN S, HWANG JH. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review *Chest* 2015; 148: 1307-22.

- 37.- KOUBAA A, TRIKI M, TRABELSI H, MASMOUDI L, ZEGHAL KN, SAHNOUN Z, et al. Lung function profiles and aerobic capacity of adult cigarette and hookah smokers after 12 weeks intermittent training. *Libyan J Med* 2015; 10: 26680.
- 38.- MENEGALI BT, NESI RT, SOUZA PS, SILVA LA, SILVEIRA PC, VALENCA SS, et al. The effects of physical exercise on the cigarette smoke-induced pulmonary oxidative response. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 567-73.
- 39.- TOLEDO AC, MAGALHAES RM, HIZUME DC, VIEIRA RP, BISELLI PJ, MORIYA HT, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J* 2012; 39: 254-64.
- 40.- KURU P, BILGIN S, MENTESE ST, TAZEGUL G, OZGUR S, CILINGIR OT, et al. Ameliorative effect of chronic moderate exercise in smoke exposed or nicotine applied rats from acute stress. *Nicotine Tob Res* 2015; 17: 559-65.
- 41.- NESI RT, DE SOUZA PS, DOS SANTOS GP, THIRUPATHI A, MENEGALI BT, SILVEIRA PC, et al. Physical exercise is effective in preventing cigarette smoke-induced pulmonary oxidative response in mice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 603-10.
- 42.- MAYHAN WG, ARRICK DM, SUN H, PATEL KP. Exercise training restores impaired dilator responses of cerebral arterioles during chronic exposure to nicotine. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1109-14.
- 43.- AL-OBAIDI S, MATHEW TC, DEAN E. Exercise may offset nicotine-induced injury in lung tissue: a preliminary histological study based on a rat model. *Exp Lung Res* 2012; 38: 211-21.
- 44.- HASSEL E, BERRE AM, SKJULSVIK AJ, STEINSHAMN S. Effects of exercise training on pulmonary vessel muscularization and right ventricular function in an animal model of COPD. *Respir Res* 2014; 15: 117-.
- 45.- VIEIRA RAMOS G, CHOQUETA DE TOLEDO-ARRUDA A, MARIA PINHEIRO-DARDIS C, LIYOKO SUEHIRO C, LUIZ DE RUSSO T, VIEIRA RP, et al. Exercise Prevents Diaphragm Wasting Induced by Cigarette Smoke through Modulation of Antioxidant Genes and Metalloproteinases. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5909053.
- 46.- KRUGER K, SEIMETZ M, RINGSEIS R, WILHELM J, PICHL A, COUTURIER A, et al. Exercise training reverses inflammation and muscle wasting after tobacco smoke exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 314: R366-R376.
- 47.- BOWEN TS, AAKERROY L, EISENKOLB S, KUNTH P, BAKKERUD F, WOHLWEND M, et al. Exercise Training Reverses Extrapulmonary Impairments in Smoke-exposed Mice. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49: 879-87.
- 48.- AL-EISA E, ALGHADIR AH, GABR SA, IQBAL ZA. Exercise intervention as a protective modulator against metabolic disorders in cigarette smokers. *J Phys Ther Sci* 2016; 28: 983-91.
- 49.- KOUBAA A, TRIKI M, TRABELSI H, MASMOUDI L, ZEGHAL KN, SAHNOUN Z, et al. Effect of low-intensity continuous training on lung function and cardiorespiratory fitness in both cigarette and hookah smokers. *Afr Health Sci* 2015; 15: 1170-81.
- 50.- KOUBAA A, TRIKI M, TRABELSI H, MASMOUDI L, SAHNOUN Z, HAKIM A. Changes in Antioxidant Defense Capability and Lipid Profile after 12-Week Low- Intensity Continuous Training in Both Cigarette and Hookah Smokers: A Follow-Up Study. *PLoS One* 2015; 10: e0130563.

Correspondencia a:
 Klgo. Iván Rodríguez Núñez, MSc, PhD.
 Departamento de Kinesiología,
 Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
 Chacabuco esquina Janequeo S/N.
 Concepción, Chile.
 Email: ivanrodriguez@udec.cl