

## REVISION BIBLIOGRAFICA

# SUSTANCIAS PRESENTES EN EL HUMO DEL TABACO Y SU RELACION CON LA CARCINOGENESIS

C. Conde, S. González y M. Graupera

*Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Ciudad de La Habana, Cuba*

Recibido: 24 de enero de 1986

Recibido: 7 de marzo de 1987

**ABSTRACT.** This paper deals with the identification and determination of different constituents from tobacco and tobacco smoke, that have carcinogenic, co-carcinogenic and tumoral promoter effects. About 300 to 400 of the more than 3 800 constituents compounds identified in tobacco smoke have been quantitatively determined in both mainstream and sidestream smoke. The major carcinogenic activity resides in the smoke particulate phase which is more commonly known as "tar", there are polycyclic aromatic hydrocarbons among them benzo(a)pyrene. Nitrosamines are considered as one of the strongest carcinogens in tobacco and tobacco smoke. Multifactorial evidence has been tested enough in carcinogenesis of tobacco where also takeplace co-carcinogens and tumor promoter which have synergism with smoke effects. Most of the substances in the mainstream of tobacco smoke are in the sidestream in even greater concentrations.

**RESUMEN.** En este trabajo se analizan las diferentes sustancias químicas presentes en el condensado del humo del tabaco que poseen efecto carcinogénico, co-carcinogénico y actividad promotora tumoral. De los 3 800 compuestos identificados en el humo del tabaco, cerca de 300 a 400 han sido determinados cuantitativamente tanto en la corriente principal como en la corriente secundaria. Entre los principales cancerígenos presentes en el condensado del humo del tabaco que se encuentran en la fracción conocida como alquitrán o "tar" se tienen los hidrocarburos policíclicos aromáticos y entre ellos, el benzo(a)pireno. Las nitrosaminas son consideradas como uno de los cancerígenos más potentes tanto del tabaco como del humo de éste. Ha sido suficientemente comprobada la evidencia multifactorial en la carcinogénesis del tabaco donde intervienen además co-cancerígenos y promotores tumorales que sinergizan dicho efecto. Muchas de las sustancias presentes en la corriente principal del humo del tabaco se encuentran en la corriente secundaria, a veces en concentraciones aún mayores.

### INTRODUCCIÓN

Existen suficientes estudios que demuestran que el hábito de fumar es uno de los principales factores que influyen en la incidencia del cáncer, estimándose que aproximadamente el 30 % de todas las muertes por cáncer son atribuibles al hábito de fumar<sup>1</sup>.

En la composición química del humo del tabaco se encuentran distintas sustancias cancerígenas, entre ellas están presentes principalmente los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPAs) y las nitrosaminas, sustancias co-cancerígenas como catecoles, y entre los promotores tumorales los fenoles constituyen uno de los grupos fundamentales de la promoción tumoral.

Cuando un cigarrillo se enciende ocurre una gran variedad de procesos químicos en el cono del encendido, deficiente en oxígeno a una temperatura

por encima de 950 °C y donde son formados justamente detrás del calor generado en la zona de combustión, la mayoría de los más de 3 800 compuestos conocidos<sup>2</sup>.

Esta zona representa una atmósfera reducida ( $N_2$ -53 %;  $CO_2$ -18 %;  $CO$ -12 %;  $H_2$ -8 %;  $O_2$ -1 %) donde se forman radicales  $CH\cdot$  producidos por la pirólisis de la materia orgánica. Estos radicales ( $CH\cdot$ ) inestables sirven como precursores para la pirosíntesis de los compuestos policíclicos aromáticos (CPA) especialmente<sup>3</sup> los HPAs.

De los aproximadamente 350 HPAs identificados en el humo del tabaco, han sido reconocidos<sup>4</sup> como cancerígenos, 79 HPAs, efecto éste que ha sido comprobado en animales de experimentación.

Estos HPAs se encuentran en la fracción del condensado del humo conocida como alquitrán o "tar", siendo los más cancerígenos el benzo(a)pireno, así

como el benzo(e)pireno, el benzo(b)fluoranteno y el perileno <sup>5, 6</sup> ((Fig. 1).

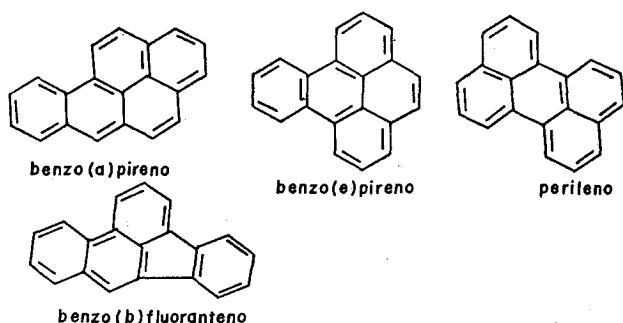


Fig. 1. Algunos hidrocarburos policíclicos aromáticos cancerígenos presentes en el condensado del humo del tabaco

El benzo(a)pireno no es carcinogénico por sí, sino después de una transformación enzimática a través de los sistemas microsomaes de oxidación función mixta (SMOFM), donde se forman los metabolitos intermedios que actúan sobre los ácidos nucleicos produciendo trastornos moleculares a niveles <sup>7</sup> de DNA y RNA. Se considera que el metabolito 7-8 dihidrodio es el que tiene la actividad carcinogénica.

#### Nitrosaminas

Durante el procesamiento del tabaco y especialmente al fumarlo son formados tres tipos de nitrosaminas: las nitrosaminas volátiles (NAV), las nitrosaminas no volátiles y las nitrosaminas tabaco-específicas <sup>8</sup> (NATE) (Fig. 2).

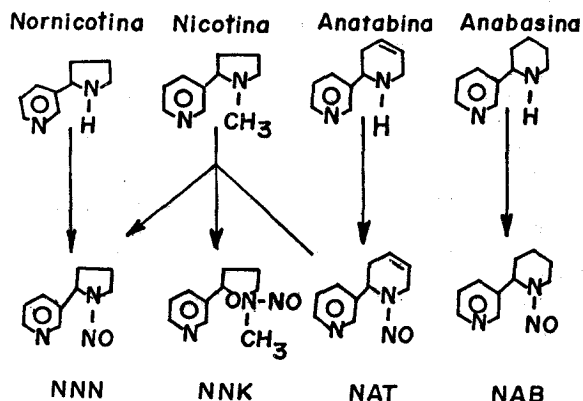


Fig. 2. Formación de nitrosaminas tabaco-específicas  
 NNN N' nitrosornicotina  
 NNK 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona  
 NAT N' nitrosoanatabina  
 NAB N' nitrosoanabasina

Las siete nitrosaminas volátiles identificadas en el humo del tabaco como cancerígenos han sido comprobadas en animales de experimentación. Son formadas principalmente durante el encendido del tabaco a partir de aminas y óxido de nitrógeno. La fracción proteica del tabaco es la mayor precursora de las NAV del humo.

Las más abundantes son las nitrosodietanolamina y la nitrosoprolina <sup>9</sup>.

La única nitrosamina no volátil en el tabaco y en el humo es la nitrosodietanolamina <sup>10</sup>.

Las nitrosaminas tabaco-específicas son formadas durante el curado y el fumado del tabaco por nitrosación de la nicotina y su alcaloide nornicotina <sup>11</sup>. Estos son los cancerígenos más abundantes del humo del tabaco.

El peso de las NATE está influenciado significativamente por el contenido de nitratos en el tabaco <sup>12</sup>.

Los nervios y los tallos son los mayores reservorios de nitrato en la planta del tabaco, por lo que su incorporación dentro de la mezcla del tabaco puede aumentar la cantidad de NAV en el humo.

Entre las NATE se encuentran principalmente las N' nitrosornicotina (NNN), la 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), N' nitrosoanatabina (NAT) y la N' nitrosoanabasina (NAB) <sup>13</sup>.

Todas estas nitrosaminas son carcinógenos potentes <sup>14</sup>. Sólo la nitrosoanabasina, tiene acción carcinogénica limitada <sup>15</sup>.

El NO<sub>2</sub> y el NO del humo del tabaco contribuyen a la formación de nitrosaminas cancerígenas en el humo y además a la formación endógena de nitrosaminas debido a la inhalación <sup>16</sup>.

#### Azarenas

Otro grupo de compuestos cancerígenos presentes en el humo del tabaco son los azarenas. Se han identificado el benzo(f)quinolina, benzo(c)acridina, benzo(a)carbazol, dibenzo(c,g)carbazol (Fig. 3).

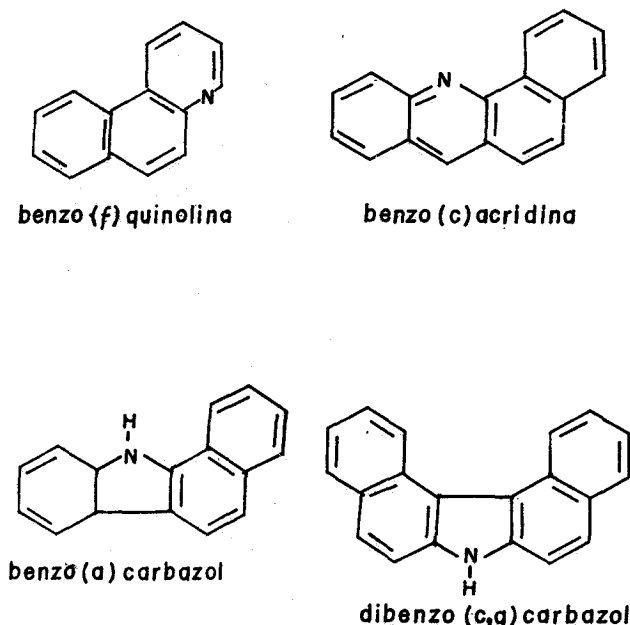


Fig. 3. Grupo de azarenas en el humo del tabaco

La nicotina es el precursor específico de estos compuestos <sup>17</sup>.

#### Anhidridos ácidos

El humo del tabaco contiene 8 anhidridos ácidos. Estos son: los maleicos, succínicos y los derivados alquilados de estos dos. Tanto el anhidrido maleico como el succínico son fuertes cancerígenos según investigaciones realizadas en animales de experimentación <sup>18</sup>.

#### Ácidos grasos saturados y no saturados

El humo del tabaco contiene más de 36 ácidos, los que se encuentran en la fracción ácida del tar. Son originados en el tabaco y transportados al humo. Entre ellos se encuentran en mayores concentraciones el ácido dicarboxílico y tricarboxílico.

Esta fracción es promotora tumoral y además, tiene actividad co-carcinogénica <sup>19</sup>.

#### Lactonas

En el condensado del humo del tabaco, han sido identificadas cerca de 80 lactonas. Entre estos compuestos, la butirolactona resultó carcinogénica en animales de experimentación; así como la cumerina, que tiene efecto carcinogénico cuando se administra por vía oral <sup>20</sup>.

#### Fenoles

Uno de los mayores grupos de promotores tumorales en el humo del tabaco está constituido por compuestos fenólicos (Tabla I). Se conoce que éste con-

#### Constituyentes inorgánicos

Igual que los tejidos de las plantas, el tabaco contiene minerales y otros constituyentes inorgánicos, derivados del suelo, de la fertilización o de la precipitación atmosférica. Los metales identificados en el humo han sido: Na, K, Cs, Mg, Sc, Cr, Mn, Fe, Co, Be, Ni, Cu, Cd, As. Se ha demostrado la carcinogenicidad de ciertos compuestos (Cr, N, Co, As, Cd,) en animales de experimentación <sup>26</sup>.

#### Radioelementos

Tanto el tabaco como el humo correspondiente contienen emisores  $\alpha$  y  $\beta$ .

Aunque el tabaco contiene Ra 226 y Ra 228 el 99% de la actividad se deriva <sup>27</sup> del Polonio 210, siendo éste originado de los fertilizantes fosfatados.

Se estima que el Po 210 puede contribuir a aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores; habiéndose encontrado en la bifurcación del bronquio, altas concentraciones depositadas de Po 210 en los fumadores <sup>28</sup>.

tiene más de 200 fenoles semivolátiles <sup>21</sup>.

TABLA I

Compuestos fenólicos identificados en el humo del tabaco

Compuestos fenólicos	Di y tri-hidroxibenzenos
fenol	catenol
o-cresol	3 y 4 metil-catecol
m y p-cresol	4-etil-catecol
nylenol	
2-3-4-vinil-fenol	4-vinil-catecol
etil-fenol	resorcinol
2-metoxi-fenol(guaiacol)	hidroquinona
4-vinil-guaiacol	pirògalol
1-naftol	
2-naftol	
2-metoxi-4-alkil-fenol(eugenol)	
2-metoxi-4-propenil-fenol(isoeugenol)	
3'-hidroxi-isoeugenol	

Entre ellos el catecol y el 3 y 4 metil-catecol son los co-cancerígenos más predominantes en el humo del tabaco <sup>22</sup>.

Cabe señalar que las hojas bajas de la porción del tallo en la planta del tabaco contienen menor cantidad de fenoles que las más altas. Así como, que si bien los nitratos inhiben la formación de compuestos fenólicos en el humo del tabaco, contribuyen a aumentar la concentración de nitrosaminas cancerígenas del humo <sup>23</sup>.

Entre las emisiones del tabaco se encuentra el Potasio 40 el que es transferido directamente a la corriente principal del humo <sup>29</sup>.

Muchas de estas sustancias se encuentran además, en la corriente secundaria, por lo que la exposición involuntaria al humo del tabaco constituye igualmente un factor de riesgo carcinogénico. Se ha calculado que en lugares cerrados y no bien ventilados un no fumador puede inhalar en 1 h tanto humo como el que inhala el fumador con 1 cigarrillo. Se estima que la exposición de los fumadores pasivos o involuntarios es de 1 cigarrillo por cada 10 cigarrillos fumados activamente <sup>30</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. McKerrin R. J. *Cancer Supplem.* 51, 1983.
2. Baker R. R. *Program Energy Combustion Sci.* 7, 135, 1981.
3. Newsome J. R. and Keith S. K. *Tobacco Sci.* 9, 65, 1965.
4. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogens risk of chemical to human. Vol. 32 Polynuclear Aromatic Compounds. Part 1, Lyon, France, 1983.
5. Briggs C. D. and Hawthorne S. J. *Proc. Analyt Div. Chem. Soc.* 181, 375, 1978.
6. International Agency for Research on Cancer Environmental carcinogenesis selected methods of analysis. Vol. 3. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Lyon, France, 1979.
7. Gelboin H. *Physiological Reviews* 60, 1, 107, 1980

10. Hoffmann D. and Rathkamp G. Chemical studies on tobacco smoke. XXVI. IARC No. 9, 159-165, Lyon, France, 1974.
11. Hoffmann D. and Adams J. D. Chemical studies on tobacco smoke. LXVIII. IARC No. 31, 507-516, Lyon, France, 1980.
12. Adams J. D., Lee S. T. and Hoffmann D. *Carcinogenesis* 5, 221, 1984.
13. Adams J. D. and Lee S. T. *Cancer Lett.* 17, 339, 1983.
14. Hoffmann D. and Hetch S. *Cancer Res.* 45, 935, 1985.
15. Hoffmann D. and Adams J. D. *Am. Chem. Soc.* 247, 1981.
16. Schmeltz I. and Hoffmann D. *Chem. Res.* 77, 295, 1977.
17. Snook M. E. and Forston P. J. *Beitr. Tabaktorsch* 11, 67, 1981.
18. Newell M. P. and Heckman R. A. *Tobacco Sci.* 22, 6, 1978.
19. Severson R. F. and Arrendale R. F. *Tobacco Sci.* 22, 130, 1978.
20. Lawley P. D. *Am. Chem. Soc. Monogr.* 182, 325, 1984.
21. Arrendale R. F. and Severson R. F. *Beitr. Tabakforsch* 12, 186, 1984.
22. Hetch S. S., Carmelle S. and Hoffmann D. J. *Nat. Can. Inst.* 66, 163, 1981.
23. Adams J. D., Lee S. T. and Hoffmann D. *Carcinogenesis*, 5, 221, 1984.
24. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 29. Some industrial chemicals and Dyestuffs, 93-148, Lyon, France, 1982.
25. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Suppl. 4. Chemicals Industrial process and Industries Associated with Cancer in Humans. Vol. 29, 136-139, Lyon, France, 1982.
26. Furst A. and Haro R. *Prog. Exp. Tumor Research*, 12, 102, 1979.
27. Health Physics Soc. *Health Physics*, 49, 296, 1985.
28. Cohen B. J. and Eisenbud M. *Health Phys.* 1980, 619, 1980.
29. Runeckles V. C. *Nature*, 191, 322, 1961.
30. Collishaw N. E. and Kirkbride M. S. J. *Canad. Med. A. Soc.* 131, 1 199, 1984.

## NOTA A LOS AUTORES

La Revista **CENIC** Ciencias Biológicas acepta trabajos originales, comunicaciones breves y reseñas bibliográficas y analíticas escritos en idioma español o inglés.

La redacción de los trabajos se hará de forma impersonal.

La extensión de los trabajos, incluyendo las tablas no excederá de 7 cuartillas. En el caso de las reseñas se aceptarán 10 cuartillas.

Los originales deberán remitirse mecanografiados en original y una copia, en papel (216 x 332) mm, con márgenes de 2 cm, a doble espacio. En la primera página deberá consignarse el título del trabajo (en español e inglés), los nombres de los autores y de las instituciones donde fuera realizado el trabajo, así como la dirección postal del autor.

Los trabajos deberán constar de los acápites siguientes: RESUMENES en inglés y español (extensión máxima 150 palabras). El resumen en inglés, deberá enviarse debidamente revisado, a fin de garantizar la correcta sintaxis y ortografía inglesa. INTRODUCCION. MATERIALES Y METODOS. PARTE EXPERIMENTAL. RESULTADOS. DISCUSION DE METODOS Y RESULTADOS. (Estos dos acápites anteriores podrán reunirse en uno sólo). CONCLUSIONES. RECONOCIMIENTOS. BIBLIOGRAFIA.

Las referencias dentro del texto se harán por orden numérico ascendente, consignándose así en el acápite de Bibliografía y a medio espacio por encima de la palabra en el lugar del texto donde corresponda. En la relación final se declararán todos los autores (se escribirá primer apellido e inicial del nombre), nombre de la publicación, volumen, página inicial y año de cada referencia. En caso de tratarse de referencias de publicaciones no periódicas, deberá consignarse además, la página final, la editora, el país de procedencia y la fecha de edición.

Las notas breves como su nombre indica, serán trabajos cortos y atendiendo a su importancia habrán de publicarse tan rápido como sea posible. Su extensión no excederá las 3 cuartillas, incluyendo las tablas. Las figuras no serán más de 2 en total.

Las figuras en general, se enviarán por duplicado y serán confeccionadas en papel alba y tinta china. Al dorso llevarán escrito a lápiz, el nombre del autor, el número de la figura y una indicación de su parte superior. Se ajustarán a los tamaños siguientes: (230 x x 180) mm; (180 x 110) mm y (110 x 80) mm.

Las fotos deberán ser de buena calidad y en papel brillo, debiendo ajustarse a los tamaños anteriores. Las tablas llevarán numeración romana y las figuras numeración arábiga.

Los pies de las figuras deberán enviarse mecanografiados en el orden correspondiente en una hoja aparte. No se dejará espacio alguno dentro del texto para las figuras.

Las fórmulas químicas y matemáticas en general, se escribirán con cuidado y claridad, asegurando colocar los subíndices, coeficientes, exponentes, letras, símbolos, etc., que sean empleados, en el nivel correspondiente. Si es preciso, se harán con lápiz y mediante trazos ligeros todas las aclaraciones o señalamientos que resulten necesarios.

Se empleará el Sistema Internacional de Unidades en todos los casos.

Las letras griegas que se utilicen serán escritas con suficiente claridad y su identificación se hará con lápiz en los márgenes.

Sólo se recepcionarán y publicarán aquellos trabajos que se acompañen de la debida autorización expedida por la Institución donde hayan sido realizados.

El primer autor recibirá la cantidad de 25 separatas.

Los trabajos serán remitidos a:

Revista **CENIC** Ciencias Biológicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ave. 25 y 158, Cubanacán, Playa 16, Ciudad de La Habana, Cuba, o a los Apartados Postales 6880 ó 6990.

**Nota:**

Los artículos publicados son propiedad del centro editor y no pueden ser reproducidos sin previa autorización del mismo.