

## REVISION BIBLIOGRAFICA

# EL RIESGO CARCINOGENICO DEL CONTENIDO DE COMPUESTOS N-NITROSO Y SUS PRECURSORES, EN EL TABACO Y EL HUMO PRODUCIDO POR SU COMBUSTION

M. O. García Roché

*Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Ciudad de La Habana, Cuba*

Recibido: 24 de enero de 1986

Recibido: 26 de marzo de 1987

**ABSTRACT.** A review about carcinogenic risk due to smoking is presented. Principal aspects considered are levels of carcinogenic chemicals in the tobacco and in the smoke, mainly N-nitroso compounds and their precursors. High contents of these hazardous substances in tobacco and its smoke is frequently reported which confirms the risk of human health implied in the habit of smoking.

**RESUMEN.** Se presenta una revisión bibliográfica comentada sobre el riesgo carcinogénico que implica el hábito de fumar, desde el punto de vista del contenido de cancerígenos químicos en la hebra y el humo de los cigarrillos y cigarros, especialmente los compuestos N-nitroso y sus precursores. Se confirma el elevado contenido de estos cancerígenos en el tabaco y su humo, y el riesgo que implica para la salud el hábito de fumar.

### INTRODUCCIÓN

El hábito de fumar se ha convertido en una de las principales causas de enfermedad y muerte en la sociedad contemporánea <sup>1,2</sup>.

En los Estados Unidos, el cáncer atribuido al tabaquismo produce 129 000 defunciones anuales <sup>3</sup>.

Hasta 1982, en Cuba, el 98 % de los hombres que contrajeron cáncer del pulmón eran fumadores. Se considera que los fumadores tienen el riesgo aumentado en 6,9 veces para la mujer y 12,3 para el hombre <sup>4</sup>.

#### *Importancia de la presencia de compuestos cancerígenos*

Entre las causas que determinan los efectos dañinos del consumo de tabaco, es de gran importancia la presencia de compuestos cancerígenos en la hebra de los cigarrillos.

Se ha postulado que el daño que ocasionan los componentes de la hebra y el humo de los cigarrillos a la salud, es más importante que el número

de cigarrillos, el modo de fumarlos y los factores genéticos <sup>5</sup>.

Algunos metales considerados cancerígenos, tales como el Polonio <sup>6</sup> 210, níquel <sup>7</sup>, arsénico <sup>8</sup> y cadmio <sup>9</sup> están presentes en el tabaco.

En dependencia de su aplicación en la agricultura, el tabaco puede contener residuos de plaguicidas potencialmente cancerígenos <sup>10</sup>.

El contenido de hidrocarburos policíclicos aromáticos, particularmente el benzo(a)pireno, en el humo de los cigarrillos, constituye un factor importante en el riesgo carcinogénico del hábito de fumar. Dicho contenido oscila desde 0,5 a 19,9  $\mu\text{g}/100$  cigarrillos <sup>11</sup>.

Las nitrosaminas son consideradas los cancerígenos más importantes del tabaco <sup>12</sup> y existe un consenso creciente entre los especialistas, de que constituyen agentes causales en el cáncer asociado al tabaquismo <sup>13-15</sup>.

Presencia y carcinogenicidad de los compuestos N-nitroso en el tabaco

En el humo del tabaco se han detectado diversos compuestos N-nitrosos. Un grupo de éstos lo conforman las nitrosaminas que también han sido detectadas con frecuencia en otros medios, como los alimentos y el agua. Entre ellas se encuentran las dibutil (NDBA), dietanol (NDELA), dietil (NDEA), dimetil (NDMA) y metiletil (NMEA) nitrosaminas, así como los N-nitroso piperidina (NPIP) y pirrolidina (NPYR) (Fig. 1).

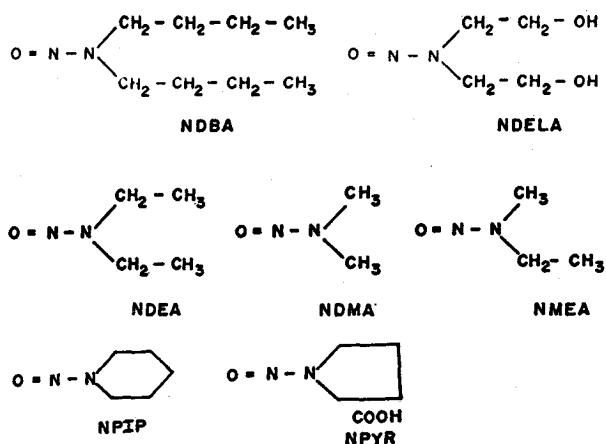


Fig. 1. Fórmula general de algunos compuestos N-nitroso presentes en el humo del tabaco

dibutil (NDBA), dietanol (NDELA), dietil (NDEA), dimetil (NDMA) y metiletil (NMEA) nitrosaminas N-nitroso piperidina (NPIP) y pirrolidina (NPYR)

Las evidencias de la carcinogenicidad de estas nitrosaminas<sup>16</sup>, así como sus concentraciones en el tabaco y el humo producido por su combustión<sup>17,21</sup>, se presentan en las Tablas I y II, respectivamente.

TABLA I

Evidencia de la carcinogenicidad de varias nitrosaminas presentes en el humo del tabaco

Compuestos N-nitroso	Animal	Vía de administración	Localización de los tumores
NDBA	ratón	oral	estómago, hígado, esófago, pulmón
	rata	oral	vejiga
NDELA	rata	oral	hígado, riñón
	Hamster	subcutánea	cavidad nasal, tráquea, hígado
NDEA	rata	inhalación	hígado
	Hamster	inhalación	tráquea, pulmón
NDMA	ratón	Inhalación	pulmón
	rata	inhalación	pulmón, riñón, hígado
NMEA	rata	oral	hígado
NPIP	ratón	oral	pulmón
	Hamster	subcutánea	cavidad nasal, pulmón, estómago
NPYR	ratón	oral	pulmón
	Hamster	subcutánea	pulmón

\* referencia 16

dibutil (NDBA), dietanol (NDELA), dietil (NDEA), dimetil (NDMA), y metiletil (NMEA) nitrosaminas, N-nitroso piperidina (NPIP) y pirrolidina (NPYR)

TABLA II  
Contenido de nitrosaminas en el tabaco y su humo

Compuesto N-nitroso	Número de tipos de tabaco y cigarrillos analizados	Contenido	Referencias bibliográficas
NDBA	11	3 ng/coh	(17)
NDELA	7	10 a 290 ng/ch	(18)
NDEA	—	1,1 a 3,8 ng/c	(19)
NDMA	5	5,7 a 65 ng/c	(19)
—	—	9,5 a 91 ng/ch	(20)
—	4	78 a 94 ng/ch	(21)
NMEA	4	27 a 35 ng/ch	(21)
—	5	0,4 a 4,8 ng/c	(21)
NPIP	5	1 a 9 ng/coh	(17)
NPYR	5	5,1 a 34 ng/c	(19)
—	4	204 a 387 ng/ch	(19)

ng/coh nanogramos en condensado de humo

ng/ch nanogramos en el humo de un cigarrillo

ng/c nanogramos en la picadura de un cigarrillo

dibutil (NDBA), dietanol (NDELA), dietil (NDEA), dimetil (NDMA) y metiletil (NMEA) nitrosaminas, N-nitroso piperidina (NPIP) y pirrolidina (NPYR)

Se puede apreciar que las concentraciones de estas nitrosaminas en el humo del tabaco son moderadas.

Druckrey y Preussmann fueron los primeros en sugerir la posibilidad de formación de un cancerígeno a partir de la nicotina. Una década más tarde fue identificada en el tabaco y su humo la N-nitroso nornicotina (NNN), como primer compuesto N-nitroso específico del tabaco<sup>23</sup>.

Los compuestos N-nitroso específicos del tabaco (NAET) formados especialmente durante la combustión de éste a partir de la nicotina y otros alcaloides se presentan en la figura 2.

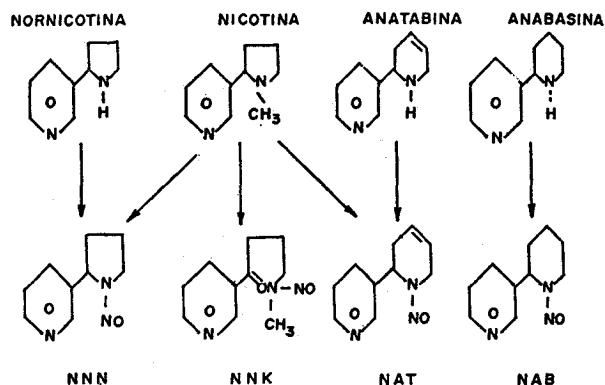


Fig. 2. Compuestos N-nitroso específicos del tabaco y sus fuentes

NNN N-nitroso nornicotina

NNK N-nitroso nicotina

NAT N-nitroso anatabina

NAB N-nitroso anabasina

La carcinogenicidad de dichos compuestos ha sido probada en varias especies de animales (Tabla III)<sup>25</sup>.

TABLA III

*Evidencias de la cancerogenicidad de la NNK y a NNN \**

NAET	Animal	Vía de administración	Localización de los tumores
NNK	rata	subcutánea	cavidad nasal
	rata	inyección	pulmón, hígado
	Hamster	intraperitoneal inyección	cavidad nasal tráquea, pulmón
NNN	rata	oral	esófago, cavidad nasal
	Hamster	oral	cavidad nasal
	rata	subcutánea	cavidad nasal
	Hamster	inyección	tráquea
	Hamster	intraperitoneal	cavidad nasal
ratón	inyección	pulmón	

\* Referencia 15

NNK N-nitroso nicotina

NNN N-nitroso nornicotina

La vía de administración parece ejercer efectos sobre la especificidad en la localización de los tumores inducidos por los compuestos NAET<sup>26</sup>.

Recientemente se ha observado que la N-nitroso nicotina (NNK) provoca cambios celulares pre-neoplásicos en hamster, semejantes a los observados en los tejidos de los fumadores<sup>27</sup>.

Las concentraciones de NAET en el tabaco y en el humo producido por su combustión se exponen en la Tabla IV<sup>24,28</sup>.

TABLA IV

*Contenido de compuestos N-nitroso específicos, (NAET) en el tabaco y su humo*

NAET	Número de tipos de tabaco y cigarrillos analizados	Contenido	Referencias bibliográficas
NNN	5	120 a 3 700 ng/ch	(24)
	5	150 a 6 100 ng/ch	(28)
	13	0,22 a 45 $\mu$ g/kg	(28)
NNK	5	190 a 660 ng/ch	(28)
	12	0,13 a 35 $\mu$ g/kg	(28)
	5	80 a 770 ng/ch	(24)
NAT	5	140 a 4 600 ng/ch	(24)

ng/ch nanogramos en el humo de un cigarrillo

$\mu$ g/kg: microgramos por kg de tabaco

NNN N-nitroso nornicotina

NNK N-nitroso nicotina

NAT N-nitroso anatabina

Se puede apreciar que las concentraciones de NAET son muy superiores a las detectadas en nitrosaminas no específicas del tabaco.

Esta aseveración es lógica, ya que los cigarros y cigarrillos consumidos contienen desde 1 al 2,5 % de nicotina y otros alcaloides<sup>29</sup>.

La utilización de filtros puede disminuir la inhalación de NAET, pero hasta el momento no se ha logrado reducirla a niveles no riesgosos<sup>30</sup>. Lamentablemente, en Cuba la inmensa mayoría de los fumadores prefieren cigarrillos sin filtro.

Así se calcula que un individuo que fume dos paquetes de cigarrillos negros sin filtro durante 40 años, está expuesto a una dosis de 4,9; 1,8 y 1,7 mg/kg de NNN, NNK y N-nitroso anatabina (NAT) respectivamente<sup>24</sup>.

En sentido general, se estima que fumar 20 cigarrillos diarios determinan una inhalación diaria desde 16 a 86  $\mu$ g de nitrosaminas, en dependencia de si se fuman cigarrillos rubios con filtro o negros sin filtro<sup>30</sup>.

#### *Formación a partir de sus precursores*

La formación de nitrosaminas en el humo del tabaco ocurre<sup>3</sup> de acuerdo a la reacción siguiente:



Este hecho sugiere la gran importancia que tiene la presencia de los precursores de estos compuestos en el tabaco y en el humo producido por su combustión, en la síntesis de los compuestos N-nitroso y el riesgo cancerígeno que ésta representa. Entre los precursores de la formación de compuestos N-nitroso se encuentran los nitratos, nitritos, mono y dióxidos de nitrógeno, las aminas y otros compuestos nitrosables.

Neurath y Schreiber<sup>32</sup> manifestaron la peligrosidad de la incidencia de compuestos nitrosables, tales como lapirolidina, piperidina y las metil, alquil y dialquil aminas en el tabaco y el humo de éste. Durante la elaboración del tabaco y su combustión se forma la NNN por la nitrosación de la nicotina y la nornicotina presente en el tabaco, así como la NNK por la nitrosación oxidativa de la nicotina<sup>28</sup>.

La presencia de compuestos nitrosables en los alimentos, el tabaco y el ambiente en general, son difíciles de controlar, pero no debe olvidarse que los precursores nitrosantes juegan un papel importante en la síntesis de los compuestos N-nitroso.

La formación de compuestos N-nitroso *in vitro* e *in vivo* en medio ácido, a partir de nitratos, nitritos, aminas y amidas, ha sido probada<sup>33</sup>.

Challis<sup>34</sup> demostró que la formación *in vitro* de compuestos N-nitroso ocurre rápidamente en condiciones neutras y alcalinas, a partir de óxidos de nitrógeno como precursores nitrosantes. Posteriormente, se demostró la nitrosación *in vitro* por el NO<sub>2</sub> inhalado, detectándose la formación del potente cancerígeno N-nitroso morfolina<sup>35</sup>.

Por otra parte, la formación de óxido de nitrógeno durante la combustión del tabaco aumenta el riesgo, ya señalado, de la presencia de los compuestos cancerígenos en el humo del tabaco.

Estos riesgos se incrementan por el contenido de tiocianato en el tabaco, el cual es un catalizador de la reacción de nitrosación.<sup>36</sup>

Las concentraciones de tiocianato en la saliva de los fumadores son mucho mayores que en la de los no fumadores<sup>37</sup> (Tabla V).

TABLA V

Concentración media de tiocianato en la saliva de los fumadores y no fumadores \*

Tipo de fumador	Número de voluntarios	X de tiocianato en saliva (μg/mL)		Referencias bibliográficas
		Después desayuno	Después almuerzo	
Grandes	4	212	203	40
Medios	4	198	172	38
Ligeros	5	166	156	41
No fumadores	6	52	47	42

Referencia 37

El contenido original de óxidos de nitrógeno en el humo es producido principalmente por la presencia de nitrato en el tabaco.<sup>38</sup>

La dependencia del contenido de óxido de nitrógeno al de nitrato en el tabaco ha sido corroborada en la URSS<sup>39</sup> y la cantidad de óxido de nitrógeno presente en el humo de diversas marcas de cigarrillos allí analizadas, se presentan en la Tabla VI.

TABLA VI

Contenido de NO<sub>2</sub> y NO en el humo de algunos cigarrillos \*

Marca de cigarrillos	Contenido en el humo (μg/cigarrillo)		Referencias bibliográficas
	NO <sub>2</sub>	NO	
Tallin	30 a 34	175 a 180	43,44
B. T.	40 a 45	120 a 130	43,44
Extra	46 a 51	184 a 216	43,44
TU-134	70 a 80	190 a 210	43,44
Palm	50 a 62	210 a 240	43,44

\* Referencia 39

Otros investigadores han informado también el contenido de óxido de nitrógeno en el humo de cigarrillos<sup>38,40-42</sup> (Tabla VII).

Las concentraciones de ion nitrato y los gases derivados NO y NO<sub>2</sub> pueden aumentar el riesgo cancerígeno del humo del cigarrillo, ya que se ha demostrado el incremento de la nitrosamina endógena de N-nitroso aminoácidos entre los fumadores.<sup>43-44</sup>

El empleo cada vez mayor de productos químicos en la agricultura representa un riesgo para la salud del hombre, entre otras causas debido a los fertilizantes nitrogenados, lo que trae como resultado ni-

TABLA VII  
Contenido de óxidos de nitrógeno en el humo de cigarrillos

Contenido en el humo NO <sub>2</sub>	Contenido en el humo NO	Referencias bibliográficas
19 a 118 (mg/kg)	72 a 271 (mg/kg)	40
0 a 25 (mg/kg)	442 a 1008 (mg/kg)	38
—	148 a 1590 (μg/cigarrillo)	41
16,3 a 116,5 (μg/cigarrillo)	—	42

veles elevados de nitratos en los vegetales<sup>45,46</sup>, aunque la necesidad de alimentar la creciente población de la tierra, justifica la utilización de los productos químicos en la agricultura. El tabaco no es una necesidad natural del hombre y, por tanto, el empleo de aditivos químicos que incrementan el riesgo en su consumo debe evaluarse cuidadosamente.

#### Vías para reducir el riesgo

Como se ha indicado anteriormente, el empleo de filtros no parece ser una solución definitiva al riesgo carcinogénico del hábito de fumar, desde el punto de vista de los compuestos N-nitroso y sus precursores.<sup>28</sup>

Aunque el consumo de ácido ascórbico es bastante efectivo en reducir la nitrosación endógena<sup>43</sup>, la adición de éste al tabaco para inhibir la pirosisntesis de NAET no ha tenido éxito.<sup>47</sup>

Las mejores posibilidades de disminuir la nitrosación exógena y endógena se encuentra en el cultivo y procesamiento del tabaco<sup>47,48</sup>, incluyendo la reducción del contenido de nitrato en el tabaco<sup>24,47</sup> y la eliminación de los tallos y nervios de las hojas del tabaco, que son muy ricas en aquél<sup>30</sup>, y por supuesto, la única forma de evitar el riesgo que implica el hábito de fumar es abandonándolo, no sólo para beneficio de los fumadores sino también de las otras personas que los rodean.

#### BIBLIOGRAFÍA

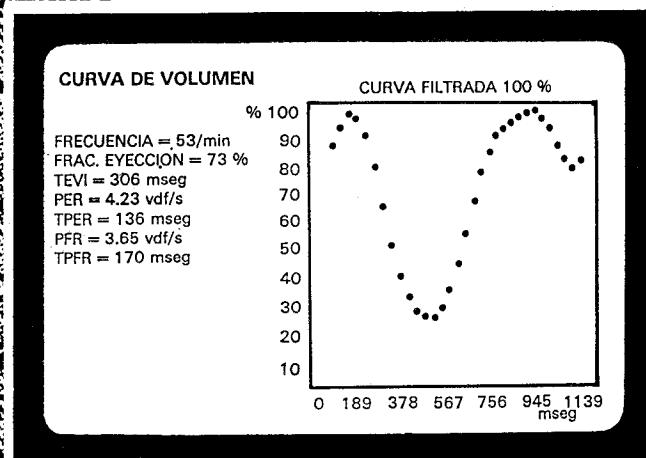
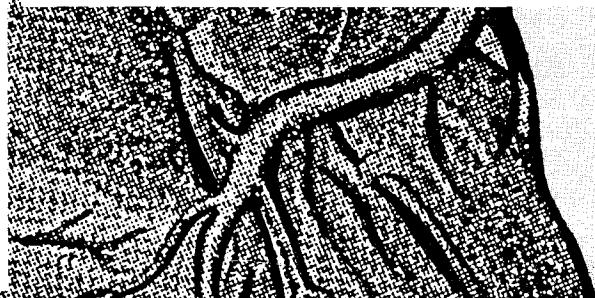
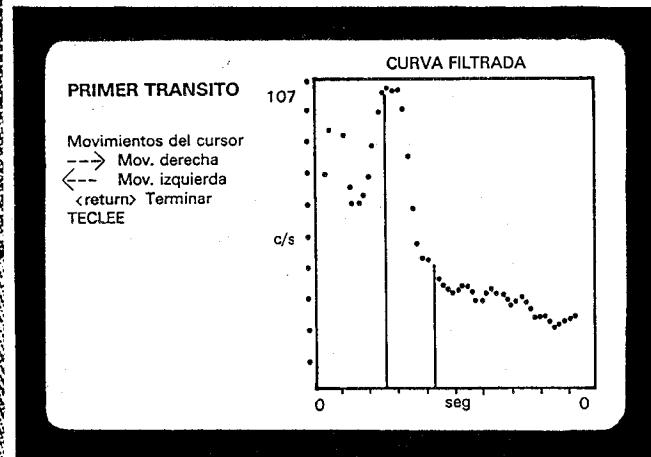
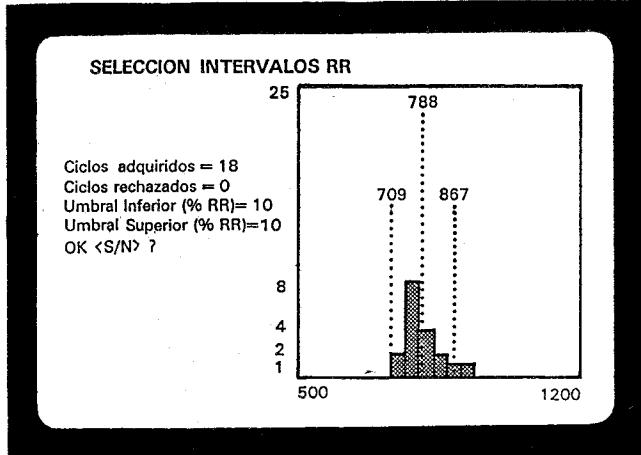
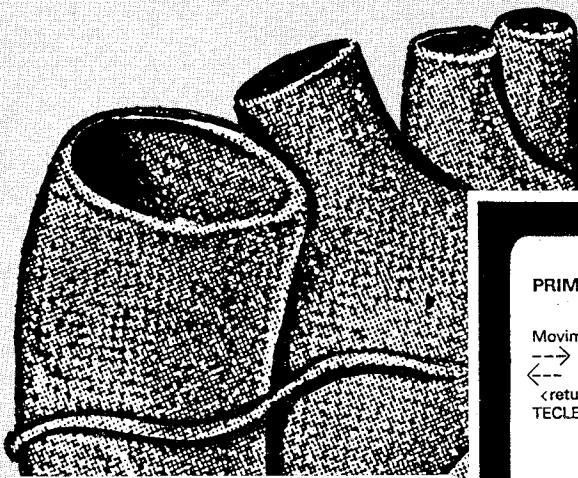
1. Mahler H. *Nurs J. India* 71, 90, 1980.
2. McGinnis J. M. *The health consequences of smoking*. Taller Internacional "La Salud y el Control del Hábito de Fumar, México, octubre, 1983.
3. Koop C. E. and Luoto J. *Public Health Rep.* 97, 318, 1982.
4. González S., Echemendía V., Lage A. y García Roché M. O. *Rev. Cub. Hig. Epid.* 25, 2, 1987.
5. Bogden J. D. *J. Nat. Cancer Inst.* 66, 27, 1981.
6. Little J. B. *Science* 188, 737, 1975.
7. International Agency for Research on Cancer IARC Monograph 11, 85, 1976.
8. International Agency for Research on Cancer IARC Monograph 23, 39, 1980.

9. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monograph* 11, 48, 1976.
10. Zimmerli B. y Marek B. *Mitt. Levensmitt. Hyg.* 64, 459, 1973.
11. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monograph* 32, 37, 1983.
12. Hecht S. S., Carmella S. G., Trushin N., Foiles P. G., Lin D., Rubin J. M. and Chang F. L. IX International Meeting on N-nitroso compounds, Baden, Austria, september, 1986.
13. Bartsch H. and Montesano R. *Carcinogenesis* 5, 1 381, 1984.
14. Craddock V. *Nature (London)* 306, 638, 1983.
15. Hoffmann D. and Hecht S. S. *Cancer Res.* 45, 935, 1985.
16. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monograph* 17, 1978.
17. McCormick A. *Nature (London)* 244, 237, 1973.
18. Hoffmann D. *IARC Sci. Publ.* 41, 209, 1982.
19. Brunnemann K. D. and Hoffmann D. *IARC Sci. Publ.* 19, 343, 1978.
20. Klimsch H. J. Z. *Lebensm. Untersuch.* 162, 131, 1976.
21. Hoffman D., Rathkamp G. and Liu Y. Y. *IARC Sci. Publ.* 9, 159, 1974.
22. Druckrey H. and Preussman R. *Naturwissenschaften* 49, 498, 1962.
23. Klus H. and Kuhn H. *Fachl. Mitt. Osterr Tabakwirtschaft* 14, 251, 1973.
24. Hoffmann D., Brunnemann K. D., Adams J. D. and Hecht S. S. *IARC Sci. Publ.* 57, 743, 1984.
25. International Agency for Research on Cancer. *IARC Monoaraph* 37, 421, 1985.
26. Hecht S. S., Castorguay A., Chung F. L. and Hoffmann O. *IARC Sci. Publ.* 57, 763, 1984.
27. Boutet M., Montminy L. and Castorguay A. International Meeting on N-nitroso compounds, Baden, Austria, september, 1986.
28. Hoffmann D., Adams J. D., Piade J. J. and Hecht S. S. *IARC Sci. Publ.* 31, 507, 1980.
29. Piade J. J. and Hoffmann D. J. *Liquid. Chromatogr.* 3, 1 505, 1980.
30. Preussmann R. *IARC Sci. Publ.* 57, 3, 1984.
31. Neurath G. B. *IARC Sci. Publ.* 3, 134, 1972.
32. Neurath G. B. and Schreiber O. *IARC Sci. Publ.* 9, 211, 1974.
33. Sander J. and Schweinsberg F. *IARC Sci. Publ.* 3, 97, 1972.
34. Challis B. C. *IARC Sci. Publ.* 19, 127, 1978.
35. Epstein S. S., Iqbal Z. M. and Johnson M. D. *IARC Sci. Publ.* 31, 1 975, 1980.
36. Boyland E. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 9, 639, 1971.
37. Boyland E. and Walker S. A. *IARC Sci. Publ.* 9, 132, 1974.
38. Norman V. and Keith C. *Nature (London)* 205, 915, 1965.
39. Kaun Y. M. Publicación del Instituto Politécnico Superior de Tallin (URSS) 367, 79, 1974.
40. Tada O. *Rep. Inst. Sci. Lab. Kurashiki* 60, 7, 1962.
41. Neurath G. B. and Dünger M. *IARC Sci. Publ.* 9, 177, 1974.
42. García Roché M. O., Cabrera A., Bécquer A., Duverger C., Cuervo M. y Guardiola J. *Rev. Cub. Hig. Epid.* 24, 487, 1986.
43. Brunnemann K. D., Scott J. C., Haley N. Y. and Hoffmann D. *IARC Sci. Publ.* 57, 819, 1984.
44. Tsuda M., Nagai A., Suzuki H., Hayashi T., Ideka M., Kuratsune M., Sato S. and Sagimura T. IX International Meeting on N-nitroso compounds, Baden, Austria, september, 1986.
45. Ilnitsky A. P. y García Roché M. O. *Actualidad en Oncología* 3, 27, 1981.
46. García Roché M. O. e Ilnitsky A. P. *Rev. Agroquím. Tecnol. Aliment.* 26, 115, 1986.
47. Brunnemann K. D., Scott J. C. and Hoffmann D. *J. Agric. Food Chem.* 31, 905, 1983.
48. Andersen R. A., Burton A. R., Fleming P. D., Hamilton-Kemp T. R. and Gay S. L. IX International Meeting on N-nitroso compounds, Baden, Austria, september, 1986.

# SONDA CARDIACA NUCLEAR

## NUCLEAR CARDIAC PROBE

### SCN-1



CENIC