

GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE REGLAMENTACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE TABACO

Informe sobre la base científica de la reglamentación
de los productos de tabaco:
cuarto informe de un grupo de estudio de la OMS



**Organización
Mundial de la Salud**

GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE REGLAMENTACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE TABACO

Informe sobre la base científica de la reglamentación
de los productos de tabaco:
cuarto informe de un grupo de estudio de la OMS



**Organización
Mundial de la Salud**

Catalogación por la Biblioteca de la OMS:

Grupo de estudio de la OMS sobre reglamentación de los productos de tabaco: informe sobre la base científica de la reglamentación de los productos de tabaco: cuarto informe de un grupo de estudio de la OMS.

(OMS, serie de informes técnicos, 967)

1. Trastorno por uso de tabaco – prevención y control. 2. Industria del tabaco - legislación. 3. Campañas para el control del tabaquismo. 4. Tabaco – química. 5. Metales pesados - efectos adversos. 6. Metales pesados – toxicidad. 7. Metales pesados – normas. 8. Guía. I. Organización Mundial de la Salud. II. Grupo de estudios de la OMS sobre reglamentación de los productos de tabaco. III. Serie.

ISBN 978 92 4 320967 8

(Clasificación NLM: QV 137)

ISSN 0509-2507

© Organización Mundial de la Salud, 2012

Se reservan todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están disponibles en el sitio web de la OMS (www.who.int) o pueden comprarse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; correo electrónico: bookorders@who.int). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS - ya sea para la venta o para la distribución sin fines comerciales - deben dirigirse a Ediciones de la OMS a través del sitio web de la OMS (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Mundial de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Esta publicación contiene la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente el criterio ni las políticas de la Organización Mundial de la Salud.

Índice

Participantes	v
1. Introducción	1
2. Recomendaciones sobre los elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos	3
Niveles de elementos tóxicos más preocupantes, por tipo de producto de tabaco y región geográfica	4
Necesidades de investigación	8
Recomendaciones normativas	9
3. Recomendaciones sobre la base de un marco normativo para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco	11
Prefacio	11
Antecedentes	12
Terminología y definiciones	15
Antecedentes y experiencia en el ámbito de la reglamentación de los productos farmacéuticos	15
Potencial de dependencia y atractivo de los productos de tabaco, y otros factores que inciden en el consumo y el riesgo de dependencia, así como en los daños conexos	17
Dificultades que presenta la reglamentación de los productos de tabaco en comparación con los productos farmacéuticos	19
Política de control de la nicotina	21
Conclusiones	23
Recomendaciones sobre una política normativa	24
Recomendaciones sobre investigaciones destinadas a orientar y evaluar la adopción y aplicación de medidas normativas para la reducción del potencial de dependencia de los productos de tabaco	25
4. Recomendaciones generales	27
Recomendaciones sobre los elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos	27
Recomendaciones sobre la base para un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco	29
5. Referencias	31
Anexo 1. Elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos	39
Prefacio	39
Antecedentes	39
Alcance	41

Instrumentos comúnmente utilizados para analizar el tabaco y el humo	42
Metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco sin humo	43
Metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco para fumar	44
Algunos efectos biológicos y de salud pública atribuibles a los metales	46
Referencias	76

Participantes en la sexta reunión del Grupo de Estudio de la OMS sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco

Buenos Aires (Argentina), 22 a 24 de noviembre de 2010

Miembros

- Dr. D. L. Ashley, Director de la División de Respuesta a Emergencias y Sustancias Tóxicas Contaminantes del Aire, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia (Estados Unidos de América)
- Dr. O. A. Ayo-Yusuf, Profesor Adjunto, Facultad de Odontología de la Universidad de Pretoria (Sudáfrica)
- Dra. Vera Luíza da Costa e Silva, Asesora Independiente, Especialista Principal en Salud Pública, Río de Janeiro (Brasil)
- Dr. M. Djordjevic, Director de Programa, Instituto Nacional del Cáncer, División de Control del Cáncer y Ciencias de la Población, Rama de Investigación en Control del Tabaco, Bethesda, Maryland (Estados Unidos de América)
- Dr. N. Gray, Colaborador Honorario Superior, Consejo del Cáncer Victoria, Melbourne (Australia)
- Dr. S.K. Hammond, Profesor de Ciencias de Salud Ambiental, Facultad de Salud Pública de la Universidad de California en Berkeley, California (Estados Unidos de América)
- Dr. J. Henningfield, Profesor (Adjunto) de Biología Conductual de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins; Vicepresidente de Investigación y Política Sanitaria de Pinney Associates, Bethesda, Maryland (Estados Unidos de América)
- Dr. A. Opperhuizen, Director del Laboratorio para la Investigación en Protección de la Salud, Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente, Bilthoven (Países Bajos)
- Dr. K. S. Reddy, Profesor de Cardiología, Instituto de Ciencias Médicas All India, Nueva Delhi (India)
- Dr. C. Robertson, Profesor de la Cátedra Ruth G. y William K. Bowes de la Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Stanford, California (Estados Unidos de América)
- Dr. G. Zaatari (*Presidente*), Profesor del Departamento de Anatomía Patológica y Medicina de Laboratorio de la American University of Beirut (Líbano)

Secretaría de la OMS (iniciativa “Liberarse del Tabaco”, OMS, Ginebra (Suiza))

Dr. D. W. Bettcher, Director

Sr. R. Minhas, Funcionario Técnico

Sra. E. Tecson, Asistente Administrativa

Sra. G. Vestal, Funcionaria Técnica

1. Introducción

El Grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco (TobReg) celebró su sexta reunión en Buenos Aires (Argentina) del 22 al 24 de noviembre de 2010. El Grupo tiene el cometido de proponer a la Directora General de la OMS recomendaciones basadas en criterios científicos y datos probatorios para que esta, a su vez, pueda trasladarlas a los Estados Miembros y asesorarlos sobre la reglamentación de los productos de tabaco. De conformidad con lo dispuesto en los artículos 9 y 10 del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), el Grupo de Estudio identifica estrategias para reglamentar los productos de tabaco, que plantean importantes cuestiones relacionadas con la salud pública y la política de control del tabaco.

En su sexta reunión, tras analizar los documentos de antecedentes y obtener de los ponentes las aclaraciones requeridas, el Grupo de Estudio centró su examen en los metales pesados presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos, la patogenia generacional y transgeneracional de enfermedades causadas por el tabaco, así como los datos probatorios referidos a diversos mecanismos epigenéticos, la contaminación causada por las colillas de los cigarrillos, una innovadora estrategia medioambiental para reducir el consumo de tabaco y la fundamentación de un marco regulador para la reducción del potencial de dependencia de los productos de tabaco.

La reglamentación de los productos de tabaco es esencial para el control del tabaco y se fundamenta en el CMCT OMS, más concretamente en lo dispuesto en los artículos 9, 10 y 11 del mismo. La reglamentación contribuye al logro de diversos objetivos de salud pública, asegurando una vigilancia significativa de la fabricación, el empaquetado, el etiquetado y la distribución de los productos de tabaco. La introducción de principios científicamente fundados para aplicar los artículos en cuestión propicia la creación de sinergias y el fortalecimiento mutuo de las prácticas de reglamentación descritas en cada uno de ellos.

Reglamentar los productos de tabaco implica, entre otras cosas, regular, por un lado, sus contenidos y emisiones realizando pruebas y mediciones y divulgando los resultados de las mismas y, por otro lado, su empaquetado y

etiquetado. La fabricación de productos de tabaco, y la aplicación de las normas relativas al diseño, el contenido y las emisiones de los mismos, así como su distribución, empaquetado y etiquetado requieren la oportuna supervisión por parte de los gobiernos, con miras a proteger y promover la salud pública.

La reglamentación de los productos químicos de consumo suele ir precedida de un examen de las evidencias científicas sobre los riesgos conexos, los posibles tipos de exposición, los patrones de uso y los mensajes publicitarios del fabricante. En muchas jurisdicciones se exige a los fabricantes que clasifiquen y etiqueten los productos de acuerdo con sus propiedades peligrosas, con el fin de controlar los contenidos nocivos o limitar la publicidad, promoción y patrocinio de los productos en cuestión.

El TobReg examina las evidencias científicas disponibles sobre cuestiones relacionadas con la reglamentación de los productos tabáquicos y determina qué estudios son necesarios para subsanar las deficiencias detectadas en materia de control del tabaco. El Grupo de Estudio está integrado por expertos científicos de ámbito nacional e internacional especializados en reglamentación de productos de tabaco, tratamiento de la dependencia tabáquica y análisis en laboratorio de los ingredientes y emisiones del tabaco. En su calidad de entidad formalmente constituida de la OMS, el TobReg rinde informe al Consejo Ejecutivo por conducto del Director General a fin de señalar a la atención de los Estados Miembros la labor de la OMS en cuanto a la reglamentación de los productos tabáquicos, que constituye un complejo componente del control del tabaco.

En el presente informe se dan a conocer las conclusiones y recomendaciones elaboradas por el Grupo de Estudio en su sexta reunión, por un lado, sobre los elementos tóxicos contenidos en el tabaco y el humo del tabaco y, por otro, sobre el fundamento para un marco regulador que permita reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco. Las recomendaciones en cuestión se presentan en las dos secciones que siguen, en tanto que las recomendaciones generales se resumen en la sección 4. Este volumen incluye también el texto íntegro del documento de antecedentes que sirvió de base para las deliberaciones del Grupo de Estudio sobre los metales pesados.

El Grupo de Estudio confía en que las recomendaciones contenidas en este informe, así como las demás recomendaciones y notas de asesoramiento por él emitidas, resulten útiles a los países para aplicar las disposiciones del CMCT OMS relativas a la reglamentación de los productos.

2. Recomendaciones sobre los elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos

El presente documento de orientación científica se basa en un exhaustivo examen, incluido en el [anexo 1](#) a modo de referencia. Los metales pesados están presentes en las hojas de tabaco, el tabaco procesado (tanto en los cigarrillos como en el tabaco sin humo), así como en el humo de tabaco y las emisiones del tabaco sin humo. Los metales en cuestión se absorben del suelo, están presentes en la contaminación atmosférica y se derivan de los métodos agrícolas utilizados durante los procesos de cultivo, curación y elaboración. Las cantidades de metales contenidos en los productos de tabaco varían considerablemente, dependiendo del lugar geográfico en que se cultiven las hojas.

Buena parte de las evidencias disponibles sobre la toxicidad de distintos metales proviene de estudios que parten de niveles de exposición profesional mucho más elevados de los que son susceptibles de darse en relación con el consumo del tabaco. Aun así, las consecuencias biológicas de metales con efectos cancerígenos, o efectos tóxicos de otra índole, que entran en contacto directo con los pulmones o la mucosa bucal suscitan gran preocupación, sobre todo si van acompañados de otros carcinógenos y sensibilizadores conocidos (por ejemplo, hidrocarburos aromáticos policíclicos, níquel, cobalto y algunas formas de cromo) o con elementos tóxicos presentes en el humo. Estos factores pueden ser en parte responsables de la disparidad observada en los riesgos de morbilidad, tanto los asociados a diferentes productos de tabaco como los constatados, en relación con un mismo tipo de producto, entre distintas zonas geográficas.

Los niveles de exposición preocupantes para la salud humana dependen del metal: algunos resultan muy tóxicos pero son eliminados por el organismo, mientras que otros se van acumulando con el tiempo y se vuelven cada vez más tóxicos, conforme se prolonga la exposición. Otros metales pueden sensibilizar diversos sistemas orgánicos a la acción de otros elementos tóxicos y alérgenos contenidos en productos tabáquicos o no tabáquicos. Algunos metales presentes en el tabaco son nutrientes humanos esenciales, entre ellos

el hierro, el cobre, el cromo y el manganeso, aunque las concentraciones elevadas de esos elementos en determinados órganos pueden resultar nocivas para algunas personas.

Entre los metales detectados en productos de tabaco que han demostrado tener efectos cancerígenos figuran el arsénico, el cadmio, el plomo, el níquel y las sustancias radiactivas polonio-210 y plomo-210 (1). El arsénico, el cadmio y el níquel pueden provocar lesiones pulmonares. El cadmio y el plomo resultan especialmente preocupantes ya que a la larga tienden a acumularse dentro del organismo. También suscitan inquietud otras cuestiones como la capacidad de algunos metales para sensibilizar los tejidos a los procesos de respuesta inmunitaria, daño celular y reparación de tejidos.

Los metales con mayores niveles de exposición entre los fumadores que entre los no fumadores incluyen el aluminio, el arsénico, el cadmio y el plomo.

Niveles de elementos tóxicos más preocupantes, por tipo de producto de tabaco y región geográfica

Arsénico

Se han encontrado concentraciones de arsénico de 0,13-0,29 $\mu\text{g/g}$ de tabaco seco en marcas populares de rapé húmedo vendidas en Estados Unidos y se registró una media de 0,19 $\mu\text{g/g}$ en 17 muestras hojas de tabaco para mascar disponibles en el mercado (2). También se han encontrado concentraciones de arsénico de 0,143 a 0,437 $\mu\text{g/g}$ en marcas populares de tabaco sin humo disponibles en el mercado canadiense (3). Se han hallado concentraciones de arsénico de 0,1 a 1,2 $\mu\text{g/g}$ en muestras de tabaco de mascar de la India (4) y de 0,11 a 3,5 $\mu\text{g/g}$ en diversos productos de tabaco indio sin humo (5). En el caso del rapé de Ghana, los niveles oscilaban entre 0,108 y 0,256 $\mu\text{g/g}$ (6).

Según los datos disponibles, la concentración media de arsénico es de 0,151 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en los cigarrillos canadienses (7) y de 0,73 a 0,86 $\mu\text{g/g}$ de masa de tabaco en los cigarrillos del Pakistán (8). Se han medido concentraciones de arsénico de 0,250 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en dos marcas nacionales de cigarrillos de los Estados Unidos, y de 0,370 a 1,07 $\mu\text{g/g}$ en tres falsificaciones de las mismas (9). Se han registrado concentraciones de arsénico inferiores a 0,1-0,7 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en cigarrillos comprados legalmente en el Reino Unido e inferiores a 0,1-2,1 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en falsificaciones de los mismos (10).

También se midieron los niveles medios de arsénico en las emisiones de humo de 48 marcas comerciales y experimentales de Philip Morris USA y Philip Morris International, que van desde “valores inferiores al límite de detección” hasta 0,0055 μg por cigarrillo según el régimen de consumo empleado por la Organización Internacional de Normalización (ISO) para

estos fines, y desde valores inferiores al límite de detección” hasta 0,0145 µg por cigarrillo según el régimen intensivo utilizado por Health Canada (11).

Cadmio

Se han encontrado concentraciones medias de cadmio de entre 0,66 y 1,88 µg/g de tabaco seco en marcas populares de rapé húmedo vendidas en los Estados Unidos y de 1,44 µg/g de tabaco en 17 muestras de tabaco en rama vendido para mascar (2), en tanto que ocho marcas de rapé húmedo y seco presentaban concentraciones de entre 0,73 y 1,58 µg/g de tabaco seco (12). En ocho marcas populares de tabaco sin humo disponibles en el mercado canadiense se hallaron concentraciones de cadmio de entre 0,300 y 1,086 µg/g (3). Las concentraciones de cadmio oscilaban entre 0,1 y 1,5 µg/g en muestras de tabaco de mascar de la India (4) y entre 0,11 y 3,5 µg/g en diversos productos indios de tabaco sin humo (5); según Verma et al. (13), el rapé y el tabaco para mascar presentaban concentraciones medias de cadmio de entre 0,25 y 0,60 µg/g. En Ghana, los valores correspondientes al rapé de fabricación nacional variaban entre 1,056 y 1,105 µg/g (6).

Las concentraciones de cadmio extraíble en saliva artificial eran de 0,302 a 0,342 µg/g de tabaco seco en el caso de cinco marcas populares de rapé húmedo vendidas en los Estados Unidos (21% - 47% del total) y presentaban un promedio de 0,351 a 0,508 µg/g (23% - 30% del total) en el caso de tres muestras de tabaco en rama vendido para mascar (2).

Según los datos aportados, la concentración media de cadmio en los cigarrillos del Pakistán y del Canadá era, respectivamente, de 0,930 µg/g de tabaco (7) y de 2,2 a 4,5 µg/g de masa de tabaco (8). Se han registrado concentraciones de cadmio de 0,5 a 0,8 µg/g de tabaco en cigarrillos comprados legalmente en el Reino Unido, e inferiores a 0,2-6,1 µg/g de tabaco en los cigarrillos falsificados correspondientes (10). Las concentraciones medias de cadmio halladas en los cigarrillos disponibles en el mercado oscilaban entre 0,28 y 0,87 µg/g (13).

Según una serie de mediciones efectuadas en 2002 de conformidad con el régimen de consumo de la ISO, las concentraciones medias de cadmio en las partículas de humo de los cigarrillos disponibles en los Estados Unidos se situaban en los siguientes niveles: 0,0138 a 0,0183 µg/cigarrillo (ultra ligero), 0,0184 a 0,0324 µg/cigarrillo (ligero) y 0,0384 a 0,0624 µg/cigarrillo (aroma intenso (full flavour)) (14). También se midieron los niveles medios de cadmio en el humo de 48 marcas comerciales y experimentales de Philip Morris USA y Philip Morris International, que oscilaban entre 0,0016 y 0,101 µg por cigarrillo según el régimen de consumo de la ISO y entre 0,0435 y 0,1971 µg por cigarrillo según el régimen de consumo intensivo aplicado por Health Canada (11). En el Canadá se midió en 2004, aplicando

el método de la ISO, la concentración media de cadmio presente en el humo de los cigarrillos de 247 marcas disponibles en el mercado nacional, incluidas 15 marcas de importación, con los resultados siguientes: 0,0576 µg por cigarrillo de fabricación nacional y 0,0523 µg por cigarrillo importado. En cambio, al aplicarse el método intensivo de Health Canada, los valores correspondientes fueron de 0,1608 µg por cigarrillo de fabricación nacional y 0,1571 µg por cigarrillo importado (7).

Plomo

Se registraron concentraciones medias de plomo de 0,28 a 0,85 µg/g de tabaco curado en marcas populares de rapé húmedo vendidas en los Estados Unidos, y un promedio de 0,55 µg/g en 17 muestras de tabaco en rama vendido para mascar (2), en tanto que los niveles hallados en la misma fecha en ocho marcas de rapé húmedo y seco disponibles en el mercado canadiense oscilaban entre 0,27 y 2,96 µg/g de tabaco curado (12). Se encontraron concentraciones de plomo de entre 0,233 y 1,202 µg/g en marcas populares de tabaco sin humo disponibles en el mercado canadiense (3). En el caso de la India, se hallaron concentraciones medias de plomo de entre 0,03 y 33,3 µg/g en diversos productos nacionales de tabaco sin humo (5) y de entre 1,76 y 13 µg/g en el rapé y el tabaco de mascar disponibles en el mercado nacional (13).

Según los resultados de mediciones centradas en el tabaco en polvo húmedo de Kentucky de referencia (KY 1S3), la concentración de plomo extraíble en saliva artificial era de 0,153 µg/g de tabaco curado (8,0% del total) y de 0,13 µg/g o inferior en el caso de otros metales extraíbles (2).

De acuerdo con los datos disponibles, el plomo está presente en concentraciones medias de 0,257 µg/g de tabaco en los cigarrillos canadienses de fabricación nacional (7) y de entre 1,1 y 1,6 µg/g de masa de tabaco en los cigarrillos del Pakistán (8). Se han registrado concentraciones de plomo de 0,604 y 0,607 µg/g de tabaco en dos marcas de cigarrillos estadounidenses y de entre 4,54 y 7,93 µg/g en tres falsificaciones de las mismas (9). Se encontraron concentraciones de plomo de entre 0,4 y 0,9 µg/g de tabaco en cigarrillos comprados legalmente en el Reino Unido y de < 0,1-10,3 µg/g en falsificaciones de los mismos (10). Las concentraciones medias de plomo en el tabaco de cigarrillos disponibles en la India oscilaban entre 0,79 y 5,79 µg/g (13).

Según las mediciones efectuadas en 2002 siguiendo el régimen de consumo de tabaco de la ISO, las concentraciones medias de plomo en las partículas de humo de los cigarrillos de marcas nacionales adquiridas en los Estados Unidos se situaban en los siguientes niveles: < 0,0071-0,0075 µg/g (ultra ligero), 0,0196-0,0172 µg/g (ligero) y 0,0166-0,0289 µg/g (aroma intenso) (14). También se midieron los niveles medios de plomo en el humo de 48 marcas

comerciales y experimentales de Philip Morris USA y Philip Morris International, que oscilaban entre 0,0039 y 0,0392 μg por cigarrillo según el método de medición de la ISO y entre 0,0257 y 0,0932 μg por cigarrillo según el régimen de consumo intensivo aplicado por Health Canada (11). En el Canadá se midió en 2004, aplicando el método de la ISO, la concentración media de plomo presente en el humo de los cigarrillos de 247 marcas disponibles en el mercado nacional, incluidas 15 marcas de importación, con los resultados siguientes: 0,0167 μg por cigarrillo de fabricación nacional y 0,0113 μg por cigarrillo importado; en cambio, al aplicarse el régimen de consumo intensivo de Health Canada, los valores fueron de 0,0372 μg por cigarrillo de fabricación nacional y 0,0342 μg por cigarrillo importado (7).

Níquel

Se han registrado concentraciones medias de níquel de 1,39 a 2,73 $\mu\text{g/g}$ de tabaco seco en marcas populares de rapé húmedo vendidas en los Estados Unidos, así como un promedio de 2,32 $\mu\text{g/g}$ en 17 muestras de hojas de tabaco para mascar disponibles en el mercado (2). Se han encontrado concentraciones de níquel de entre 0,844 y 2,045 $\mu\text{g/g}$ en marcas populares de tabaco sin humo disponibles en el mercado canadiense (3). En el caso de la India, se hallaron en el rapé y el tabaco de mascar disponibles en el mercado nacional concentraciones medias de entre 1,33 y 13,05 $\mu\text{g/g}$ (13).

Las concentraciones de níquel extraíble en saliva artificial oscilaban entre 0,554 μg y 1,153 $\mu\text{g/g}$ de tabaco seco en el caso de cinco marcas populares de rapé húmedo vendidas en los Estados Unidos (31% - 46% del total) y alcanzaban niveles medios de 0,370 a 0,739 $\mu\text{g/g}$ (30% - 40% del total) en tres muestras de tabaco para mascar (2).

Según los datos disponibles, el níquel está presente en concentraciones medias de 0,250 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en los cigarrillos canadienses de fabricación nacional (7) y de entre 1,2 y 1,8 $\mu\text{g/g}$ de masa de tabaco en los cigarrillos del Pakistán (8). Se encontraron concentraciones de níquel de 1,132 y 1,180 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en dos marcas de cigarrillos estadounidenses de fabricación nacional y de entre 0,358 y 0,554 $\mu\text{g/g}$ en tres falsificaciones de las mismas (9). Se han registrado concentraciones de níquel de entre 1,1 y 2,7 $\mu\text{g/g}$ de tabaco en cigarrillos comprados legalmente en el Reino Unido y de 0,9 a 9,2 $\mu\text{g/g}$ en el relleno de tabaco utilizado para falsificaciones de los mismos (10). Las concentraciones medias de níquel en el tabaco de cigarrillos disponibles en la India oscilaban entre 7,21 y 10,24 $\mu\text{g/g}$ (13).

Polonio-210 y plomo-210

En 1987 se midieron en el tabaco curado de ocho marcas de rapé húmedo y seco disponibles en el mercado estadounidense actividades de polonio-210

de 0,16 a 0,64 pCi (12). La actividad media registrada para el polonio-210 y el plomo-210 extraíbles en saliva humana fue, respectivamente, de 8,7-13,9 mBq y de 8,6-11,6 mBq por gramo de tabaco curado en seis marcas de rapé húmedo en venta en los Estados Unidos (15).

Se observó una actividad media de polonio-210 y de plomo-210 de 10,9-27,4 mBq y 11,9-30,2 mBq, respectivamente, por gramo de tabaco en muestras de cigarrillos brasileños (16). En el caso del tabaco griego, la actividad de plomo-210 era de 6,3 a 18,2 mBq/g (17), en tanto que la actividad media de polonio-210 y plomo-210 observada en el relleno de tabaco utilizado para cigarrillos griegos oscilaba, respectivamente, entre 3,6 y 17,0 mBq/g y entre 7,3 a 16,7 mBq/g (18). Se registraron actividades medias de polonio-210 de 6,84 a 17,49 mBq por unidad en cigarrillos de marcas disponibles en el mercado italiano, incluidas marcas de importación (19); en los cigarrillos chinos también se halló una actividad media de polonio-210 y de plomo-210 de 18 a 29 mBq y 17 a 24 mBq, respectivamente, por gramo de tabaco (20).

Schayer et al. (20) observaron en dos marcas de cigarrillos chinos la transferencia de polonio-210 y el plomo-210 al humo, con una ingesta media estimada (basada en un consumo diario de 20 cigarrillos) de 1,85 mBq de plomo-210 y de 3,0 mBq de polonio-210 por cigarrillo. Según estos datos, el consumo de cigarrillos en China podría ser una fuente importante de ingesta diaria de plomo-210 y polonio-210 por la población.

Necesidades de investigación

- Es preciso contar con más estudios sobre las concentraciones de metales en el tabaco sin humo, los aditivos utilizados en el tabaco sin humo y los productos de tabaco para fumar, incluidos el tabaco para cigarrillos, los puros, el tabaco de pipa, el tabaco para liar y el tabaco para pipas de agua, de todos los lugares de procedencia. Los resultados deben obtenerse sobre la base de métodos normalizados, normas certificadas y material de referencia estándar o certificado, por ejemplo material de referencia referido al tabaco y a otras hojas de cultivo, con miras a garantizar la reproducibilidad y exactitud de los datos.
- Se precisan estudios adicionales sobre las concentraciones de metales en el humo del tabaco –que se medirán siguiendo el régimen de consumo de la ISO y diversos regímenes de consumo intensivo–, con miras a perfeccionar los conocimientos actuales sobre la transferencia física de los metales al humo.
- Se deberían realizar estudios en animales de laboratorio para determinar los efectos acumulativos de la inhalación a largo plazo de partículas finas y ultrafinas que contienen iones metálicos neurotóxicos en concentraciones similares a las emitidas por el humo de los cigarrillos (tanto de forma

individual como combinada). Habrá que llevar a cabo estudios sobre la interacción entre el aluminio, el cadmio, el plomo, el cobre, el hierro, el manganeso y el cinc en el cerebro.

- Se precisan estudios sobre la posible relación entre los metales contenidos en el tabaco sin humo, para averiguar en qué medida provocan o agravan lesiones en la mucosa y submucosa oral. Habrá que llevar a cabo estudios sobre la concentración acumulativa de los metales en las células epiteliales bucales a consecuencia del consumo de tabaco sin humo.
- Es necesario asegurar la debida vigilancia biológica para determinar las tasas de absorción sistémica, distribución, metabolismo y excreción de los metales contenidos en el tabaco sin humo.
- Es fundamental comparar las tasas de absorción sistémica, distribución, metabolismo y excreción de los metales contenidos en el tabaco sin humo consumido en distintas regiones geográficas.
- Se requieren estudios adicionales sobre la relación entre la inhalación de iones metálicos (solos y en combinación con otros componentes del humo que contribuyen a una mayor vulnerabilidad del pulmón) y la aparición o el empeoramiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas e intersticiales.
- Es fundamental realizar estudios sobre el papel etiológico de los metales en el humo ajeno y la prevalencia del asma en los niños.
- Habría que llevar a cabo estudios sobre la relación entre el estado de oxidación del manganeso, el estado de oxidación del cromo y la fisiopatología pulmonar.
- Deberían realizarse estudios que permitan definir qué prácticas agrícolas son necesarias para reducir al máximo la absorción de los metales del suelo, por ejemplo mediante un control apropiado del pH y del uso de fertilizantes fosfatados.
- Es necesario elaborar una serie de normas apropiadas, productos de tabaco de referencia y ejemplos de productos comerciales adecuados que puedan emplearse a efectos de comparación, sean accesibles para todos y estén disponibles para ser utilizados en los estudios. En todas las publicaciones deberán indicarse los métodos y normas utilizados, con el fin de justificar posibles variaciones entre productos de tabaco de diferentes zonas geográficas.

Recomendaciones normativas

- Los organismos de reglamentación deberían examinar la posibilidad de exigir a los fabricantes que siempre que adquieran tabaco curado de una

fuelle agrícola nueva, lo sometan a las pruebas pertinentes para determinar los niveles de arsénico, cadmio, plomo y níquel, y que una vez obtenidos los resultados de esas pruebas los comuniquen a las autoridades competentes para que estas determinen si son aceptables.

- Los organismos de reglamentación deberían estudiar la conveniencia de someter a control las mezclas de tabaco utilizadas tanto en productos combustibles como en productos no combustibles ofrecidos para la venta, y exigir que se midan los niveles de arsénico, cadmio, plomo y níquel correspondientes a cada marca de forma periódica y también de manera puntual, si la fuente de la que proviene el tabaco muestra incrementos sustanciales en las concentraciones de alguno de esos metales. Los resultados de las pruebas realizadas por los fabricantes se comunicarán a los organismos de reglamentación, que a su vez verificarán si son aceptables.
- Cuando los niveles de metales encontrados en distintas marcas del mismo producto de tabaco varían de forma significativa, los organismos de reglamentación podrán examinar la conveniencia de establecer límites respecto de las concentraciones o adoptar otras medidas que reduzcan los niveles de exposición humana.

3. Recomendaciones sobre la base de un marco normativo para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco

Prefacio

En este documento de orientación científica se explican las razones fundamentales para establecer un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia (“adicción”) de los productos de tabaco. Estas recomendaciones responden en concreto al artículo 9 del Convenio Marco:

Reglamentación del contenido de los productos de tabaco

La Conferencia de las Partes, en consulta con los órganos internacionales competentes, propondrá directrices sobre el análisis y la medición del contenido y las emisiones de los productos de tabaco y sobre la reglamentación de esos contenidos y emisiones. Cada Parte adoptará y aplicará medidas legislativas, ejecutivas y administrativas u otras medidas eficaces aprobadas por las autoridades nacionales competentes para que se lleven a la práctica dichos análisis y mediciones y esa reglamentación.

El documento se ajusta también a lo dispuesto en el artículo 14, que tiene por objeto reducir la demanda de productos tabáquicos mediante iniciativas más eficaces de prevención y abandono del consumo de tabaco.

Estas recomendaciones se han preparado porque las empresas tabacaleras diseñan y fabrican sus productos de manera que crezca el potencial de dependencia y el atractivo de estos; su propósito es hacer que aumente el consumo y la dependencia de los productos de tabaco, socavando las medidas de prevención, deshabitación y control del tabaco (21-25). Un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia y el atractivo de los productos de tabaco podría contribuir a mejorar la salud pública, en la medida en que reforzaría las iniciativas de control del tabaco orientadas a reducir la prevalencia de tabaquismo y las cargas conexas de morbilidad y mortalidad.

Las instancias encargadas de la formulación de políticas y los organismos de reglamentación de los Estados Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco han ido recurriendo cada vez más a la OMS para que les proporcione orientación sobre el fundamento científico y los posibles enfoques de un marco normativo para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco. La finalidad de este documento de orientación científica es proporcionar la base para proseguir el debate sobre la cuestión y elaborar un marco normativo. El propósito concreto de regular el potencial de dependencia es reducir la prevalencia del consumo de tabaco y los daños que este acarrea, atenuando el riesgo y la intensidad de la dependencia como fuerza biológica que contribuye a perpetuar el consumo de tabaco.

Antecedentes

La base de un marco normativo para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco reside en el conocimiento científico de los factores determinantes y en los datos probatorios de que el diseño y la fabricación de esos productos pueden hacer que aumente o disminuya dicho potencial. La principal sustancia que crea dependencia en el tabaco es la nicotina, y la forma en que se administra la nicotina al consumidor a través del tabaco maximiza el potencial de dependencia de esta (22,26). Tras varias décadas de investigaciones se ha demostrado que en el efecto de creación de dependencia de la nicotina influyen directamente la dosis y la velocidad de administración, así como los estímulos sensoriales y ambientales conexos (26-28). Muchas de las características del diseño de los productos de tabaco se pueden controlar, como el contenido de nicotina, el pH del tabaco, el tamaño de las partículas del humo y otros factores capaces de afectar a la velocidad de liberación y absorción de la nicotina. Además, hay otros ingredientes y metabolitos de la nicotina, como la anabasina, la nornicotina y los inhibidores de la monoaminoxidasa, que podrían intensificar el potencial de dependencia de los productos (29-31).

La experiencia con los sistemas farmacéuticos de administración de nicotina y otras sustancias (por ejemplo, opiáceos, estimulantes y cannabinoides) ha demostrado que el diseño y el contenido del producto pueden modificar el potencial de dependencia (32-35). En el caso de los fármacos que requieren receta, los marcos normativos contribuyen a reducir el potencial de dependencia al basar su aprobación tanto en este último como en otros posibles efectos adversos. Las decisiones sobre la aprobación de un fármaco incluyen restricciones de que limitan su accesibilidad y comercialización en caso de ser aprobado (36). Esto supone un poderoso incentivo para que los fabricantes de medicamentos diseñen y comercialicen sus fármacos de manera que se reduzcan al mínimo el abuso y la dependencia de los mismos y su consumo por parte de personas a las que no están destinados (33,37-39).

Los medicamentos cuyo diseño refuerza innecesariamente su potencial de dependencia pueden ser rechazados por los organismos de reglamentación o aprobados con sujeción a controles, como restricciones una vez comercializados, para mitigar los riesgos y detectar estos en caso de que surjan (para más información y ejemplos, véanse las referencias 38-42).

La desclasificación en la década de 1990 de millones de documentos secretos de la industria del tabaco puso de manifiesto que el sector no se limitaba ni mucho menos a fabricar y vender productos ya de por sí adictivos. Ahora se sabe que investigó activamente los efectos de la nicotina y otras sustancias sobre el sistema nervioso con el propósito de incrementar el poder adictivo de sus productos (en adelante se utiliza la expresión “potencial de dependencia”, más aceptable desde el punto de vista técnico) (21-25). Por ejemplo, la empresa British American Tobacco estudiaba ya los efectos neurofisiológicos de la nicotina en la década de 1950 (24,43). El primer ensayo modelo exitoso de autoadministración de nicotina en roedores fue el ideado por Philip Morris en torno a 1981. Los resultados obtenidos suscitaban cuestiones tan peliagudas que la empresa cerró el laboratorio e hizo todo para impedir que se divulgaran cuando su asesor legal tuvo conocimiento de la investigación (44-46). Los citados estudios eran solo la punta del iceberg de las investigaciones sobre el tabaco, esto es, los esfuerzos de la industria por diseñar productos con un poder adictivo cada vez mayor. Los litigios y las investigaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y la OMS relacionados con el tabaco revelaron que la industria llevaba décadas realizando investigaciones (21,24,25,43,47-51).

Entre los métodos utilizados por la industria del tabaco figuraba manipular la capacidad de administrar nicotina de sus productos; diseñar productos destinados a aumentar la velocidad de administración de la nicotina y, por tanto, su “impacto” o “subidón” adictivo; controlar el pH del tabaco y el humo para incrementar la proporción de nicotina no protonada (base libre) en el humo; controlar el tamaño de las partículas de humo para aumentar la penetración en el pulmón; desarrollar productos para aumentar la estimulación de los nervios trigéminos de la cavidad bucal y las vías superiores, y utilizar toda una gama de aditivos químicos para hacer el humo más suave, fresco y agradable y así facilitar una inhalación profunda y el paso a la adicción (35,43,50-55). Esos métodos para aumentar el potencial de dependencia del tabaco podrían ser objeto de reglamentación en el contexto de un marco normativo, en el que se establecerían límites o se revocarían los cambios introducidos en el producto.

Al parecer, los diseños de los productos destinados a aumentar el potencial de dependencia se han coordinado con los destinados a hacer los productos más atractivos para la población destinataria. Ejemplo de ello son los

productos de tabaco sin humo para “principiantes”, que administran menos nicotina que los productos de mantenimiento de la adicción, pero están aromatizados y se envasan y comercializan de modo que resulten más atractivos para los jóvenes (25,30). Otras de las iniciativas han consistido en diseñar, envasar y comercializar cigarrillos de manera especialmente atractiva para algunos sectores de la población de muchos países en función del sexo, la situación socioeconómica, la raza y el origen étnico. Por ejemplo, existen cigarrillos diseñados para hacer pensar que son menos nocivos para la salud. El aumento del atractivo de un producto para un grupo determinado de población se puede lograr, por ejemplo, añadiendo sabor y aroma, utilizando colores y gráficos en el producto y el envase, incluyendo afirmaciones explícitas o implícitas y empleando muchas otras herramientas de comercialización. Estas trascienden el tema abarcado en el presente informe, pero muchos de los aspectos relacionados con ellas se abordan en otros trabajos (25,30,56).

En su cuarta reunión, la Conferencia de las Partes en el Convenio Marco para el Control del Tabaco aceptó el objetivo de “reducir la morbilidad y las muertes prematuras atribuibles al tabaco reduciendo el atractivo de los productos de tabaco, su poder adictivo (o riesgo de dependencia) o bien su toxicidad general” (57). Estos tres aspectos de la reglamentación de los productos se pueden abordar de diversos modos, en función de los requisitos de los distintos países. Las Partes en el Convenio Marco presentan diferencias en cuanto a las medidas que adoptarán a medio plazo; por ejemplo, el Canadá ha prohibido incluir en los cigarrillos y en los cigarros pequeños algunos aditivos, entre ellos la mayoría de los aromatizantes, para contribuir a reducir su atractivo (58).

Ahora ya es posible adoptar disposiciones reglamentarias, pues los conocimientos científicos sobre los productos de tabaco y la información sobre las medidas normativas que permiten controlar el potencial de dependencia de los fármacos han aumentado rápidamente desde la década de 1990. Como antecedentes de un marco normativo cabe citar las iniciativas nacionales e internacionales de lucha contra el uso indebido y la dependencia de las drogas con ayuda de medidas reglamentarias. Esos antecedentes abarcan aspectos de la fiscalización de drogas aplicables a la reglamentación de los productos de tabaco, y otros que no parecen ser viables ni adecuados. Como se indica más adelante, los productos de tabaco plantean problemas complejos, que pueden resultar más difíciles de resolver que los que plantean los productos farmacéuticos regulados.

Este documento de orientación contiene conclusiones que pueden servir de guía para la política normativa de un marco destinado a reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco. En él se amplían las recomendaciones formuladas anteriormente por el Comité Científico de Asesoramiento

sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco y el Grupo de Estudio sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco (TobReg); su objetivo es proporcionar las bases para una reglamentación que permita avanzar en el control del tabaco en general (25,59-63). Se trata específicamente de una ampliación del anterior informe del TobReg de la OMS sobre la reducción del potencial de dependencia y el atractivo de los productos de tabaco (25).

Terminología y definiciones

Potencial de dependencia: es la expresión preferida por el Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia; a menudo se utiliza indistintamente junto con otros términos como “poder adictivo”, empleado por el Comité Científico de los Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados, “posibilidad de abuso”, utilizado generalmente por The College on Problems of Drug Dependence (Colegio de Problemas de las Dependencias de Drogas), o “riesgo de abuso” (30,42,64); la expresión se refiere a las propiedades farmacológicas de una droga que pueden hacer que esta se use indebidamente y provoque dependencia.

Posibilidad de abuso: expresión utilizada por el Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia para evaluar el riesgo de abuso y dependencia determinado farmacológicamente.

Atractivo de los productos para los consumidores y los consumidores potenciales: se denomina a menudo “atractivo para el consumidor” o “atractivo del producto”. Está relacionado con numerosos factores, entre otros, las particularidades del diseño del producto, las características sensoriales del producto, como el sabor y el olor, la publicidad y la promoción, la imagen, el costo, la población destinataria, el posicionamiento entre otros productos y los beneficios y riesgos indicados (56,65-68).

Antecedentes y experiencia en el ámbito de la reglamentación de los productos farmacéuticos

La reglamentación de los productos manufacturados en función de su potencial de dependencia no es un concepto nuevo, sino que se trata de un enfoque sistemático aplicado por los organismos de reglamentación de medicamentos del mundo entero y la OMS al menos desde la década de 1960. Por ejemplo, el Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia evalúa el potencial de dependencia sobre la base de las pruebas científicas obtenidas de estudios de laboratorio y epidemiológicos, a fin de regular las sustancias de conformidad con lo dispuesto en tres tratados internacionales de fiscalización de drogas: la Convención Única sobre Estupefacientes, de 1961, que abarca las sustancias basadas en el opio, la cocaína y la marihuana; el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas, de 1971, y la Convención de las

Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, de 1988. Los tratados citados no abarcan el tabaco, y en el presente documento tampoco se recomienda someter al tabaco a una reglamentación de esa índole. Si los productos de tabaco se regularan de acuerdo con esos instrumentos, habría que prohibirlos o aplicarles una exención, ya que la mayoría de ellos, si no todos, reúnen los criterios correspondientes a un elevado potencial de dependencia y no tienen un uso médico aprobado. No obstante, la experiencia adquirida en la reglamentación de drogas con estos tratados ha permitido a la OMS y a los organismos de reglamentación de medicamentos reunir importantes conocimientos para identificar las características de formulaciones de sustancias y medicamentos que inciden en el potencial de dependencia.

Hace tiempo que se sabe que la formulación y la vía de administración de una droga pueden influir en su potencial de dependencia (27,33,69,70). Quizá el ejemplo más palmario sea el de la cocaína crack, desarrollada y comercializada en la década de 1980 por fabricantes y proveedores de drogas ilegales. El aumento del abuso de los medicamentos de venta con receta observado en muchos países desde la década de 1990 ha promovido la investigación y la organización de conferencias de expertos y despertado la atención de los organismos de reglamentación de fármacos sobre la importancia de las formulaciones para el potencial de dependencia y el atractivo de los medicamentos (véase 34). Las formulaciones de los analgésicos opioides revisten especial interés porque algunos factores, como la facilidad con que se pueden manipular esas formulaciones para obtener productos fumables e inyectables o triturados a fin de producir efectos más rápidos por vía oral, son determinantes fundamentales de su atractivo para las personas que abusan de las drogas y de su potencial de dependencia (69-71). Como demuestran esos ejemplos, la dependencia no se debe únicamente a la propia droga y su poder adictivo, sino a la vía de administración, la dosis, la formulación y otros muchos factores que inciden en sus efectos farmacológicos, y también a factores de tipo comportamental, como el atractivo del producto. Habida cuenta de ello, las autoridades encargadas de la reglamentación de los medicamentos están exigiendo una gestión más estricta de los riesgos en la formulación de los medicamentos con un considerable potencial de dependencia y un importante atractivo, al tiempo que tratan de encontrar la manera de reducir las restricciones impuestas a las formulaciones con un potencial de dependencia menor.

La reglamentación de los productos farmacéuticos ha permitido acumular una experiencia de medio siglo en la evaluación del potencial de dependencia. Los documentos de orientación para la investigación, la industria farmacéutica y los organismos de reglamentación han ido actualizando cada pocos años desde la década de 1980 (por ejemplo, 72). Desde 2003, The College

on Problems of Drug Dependence ha publicado información actualizada en tres ocasiones (37,39,73,74). El Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia publica evaluaciones anuales y ha elaborado exámenes de métodos con una frecuencia menor (42). El documento de orientación general más reciente sobre el potencial de dependencia procede de los Estados Unidos de América (73). La aplicación de esos métodos para evaluar los productos de tabaco ha demostrado que estos últimos reúnen las características de los medicamentos adictivos y que el potencial de dependencia de la nicotina varía ampliamente, desde “mínimo”, en los parches transdérmicos y los chicles de nicotina, hasta “muy alto”, en el humo del cigarrillo, que es la vía de administración más adictiva (32,75). En 2010, a raíz de una conferencia de expertos en evaluación del potencial de dependencia y atractivo de los productos para los consumidores, se publicó un informe destinado a orientar la labor de investigación, la realización de pruebas y la reglamentación de los productos de tabaco teniendo en cuenta su potencial de dependencia y su atractivo (65).

Potencial de dependencia y atractivo de los productos de tabaco, y otros factores que inciden en el consumo y el riesgo de dependencia, así como en los daños conexos

El riesgo de que se empiece a consumir un producto de tabaco, se cree dependencia y se mantenga el consumo guarda relación tanto con el potencial de dependencia de ese producto como con su atractivo (25,30,35,42,65). Estas conclusiones se basan, por un lado, en el estudio de documentos de la industria tabacalera, que han puesto de manifiesto el empeño de esta por diseñar y fabricar productos con un potencial de dependencia y un atractivo mayores y, por otro, en diversas evaluaciones de la OMS, mencionadas más arriba. Para que un marco normativo permita reducir el potencial de dependencia, en las evaluaciones que se realicen se debe prever un examen de los factores que influyen en el atractivo. Tanto los documentos de la industria tabacalera como algunas investigaciones llevadas a cabo por otras entidades apuntan a que algunos factores que aumentan el potencial de dependencia pueden acentuar también el atractivo, y algunos factores que hacen mayor el atractivo pueden incrementar el riesgo de dependencia, incluso si no alteran los efectos farmacológicos del producto. Por ejemplo, no hay pruebas de que la manipulación o la adición de acetaldehído y compuestos amoniacaes en los cigarrillos aumenten el atractivo de estos, pero dichos compuestos podrían acentuar el efecto farmacológico y el potencial de dependencia de los cigarrillos (45,51,53). Del mismo modo, la manipulación del pH para modificar los tampones químicos en productos de tabaco sin humo es uno de los factores clave que permiten manipular la administración de nicotina en muchos de esos productos con el fin de crear dependencia y, seguidamente,

mantenerla, aunque no se tiene conocimiento de que esas sustancias resulten atractivas a los consumidores (25,76,77).

A la inversa, muchos factores del diseño de los productos de tabaco hacen que estos sean más atractivos para las poblaciones consumidoras destinatarias y podrían aumentar el riesgo de dependencia al incitar a su uso y su consumo repetido. Por ejemplo, se pueden manipular las características sensoriales de los productos de tabaco añadiendo colores y aromas o con el empaquetado, promociones comerciales y afirmaciones implícitas sobre los supuestos efectos saludables (30,56,67,68,78,79). El mentol es claramente una importante herramienta de marca, que hace más atractivas algunas marcas de cigarrillos para muchos jóvenes y grupos de población a los que están orientadas (como los afroamericanos en el Canadá y los Estados Unidos de América); puede facilitar la creación de dependencia y aumentar la inhalación de humo debido a su efecto suavizante para la garganta. Ahora bien, no está claro si el mentol incrementa directamente el efecto farmacológico de la nicotina del modo que parecen hacerlo el acetaldehído y los compuestos amoniacaes (79,80). Muchas otras sustancias añadidas a los productos de tabaco, como el ácido levulínico y la urea, pueden contribuir a la inhalación de humo y la creación de dependencia al hacer que el humo produzca una sensación más suave y menos irritante. Se puede añadir chocolate en cantidades tan pequeñas que el consumidor no identifique el humo con el chocolate, pero encuentre el humo más atractivo (52,79,81). Las características físicas del diseño, como la ventilación del filtro y el tamaño de las partículas de humo (35,51,53,54,82), también pueden contribuir a crear dependencia al facilitar la inhalación del humo y la transferencia de nicotina a los receptores destinatarios (por ejemplo, aumentando la proporción de nicotina en forma de base libre en el humo).

Además del diseño y el contenido del producto, que modifican su potencial de dependencia y atractivo, la industria tabacalera ha utilizado estrategias de comercialización, como la publicidad, los precios promocionales, el tamaño del paquete y el acceso al producto, para aumentar las oportunidades de iniciación del consumo y dependencia. Las estrategias de control del tabaco, en particular las previstas en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, se orientan cada vez más a contrarrestar esos métodos; de hecho, ya han contribuido a reducir la iniciación del consumo y la dependencia y potenciar el abandono del tabaco. Esas estrategias consisten, entre otras cosas, en aumentar el costo (por ejemplo, subiendo los impuestos del tabaco); reducir el acceso al tabaco y el número de lugares en que se permite su consumo (prohibiendo la venta a menores y promulgando leyes a favor de un aire limpio); transmitir información eficaz sobre los daños, desnormalizando el tabaquismo y suprimiendo las imágenes de *glamour* y atractivo físico, y proporcionar tratamiento a las personas dependientes.

Dificultades que presenta la reglamentación de los productos de tabaco en comparación con los productos farmacéuticos

La evaluación del potencial de dependencia de los productos farmacéuticos se basa en medio siglo de estudios en animales experimentales y personas, que han permitido obtener métodos validados y comprender los límites de su generalizabilidad (37,73). La mayoría de los productos farmacéuticos cuyo potencial de dependencia se ha evaluado contienen un ingrediente activo que posiblemente sea el principal causante de los problemas de abuso y dependencia en el mundo real. También se han realizado estudios con toda una serie de drogas adictivas, entre ellas la nicotina (33,45,83-86), sobre cómo las combinaciones de drogas acentúan o reducen los efectos que producen o refuerzan la dependencia; esos métodos podrían utilizarse para examinar las combinaciones de sustancias encontradas en los productos de tabaco de forma más sistemática (75). Por otra parte, en los diez últimos años, los organismos de reglamentación y las empresas farmacéuticas han ido reconociendo cada vez más la importancia de la formulación de una droga como determinante de su atractivo y su potencial de dependencia.

Evaluar cómo puede contribuir el diseño de un producto farmacéutico complejo a que este resulte más atractivo es más difícil que evaluar un producto relativamente sencillo, que libera su droga nada más ser administrado por vía oral, por inyección u otra vía (33). Los cigarrillos y los productos de tabaco sin humo son formulaciones complejas, con factores de diseño físicos, como el tamaño de la picadura del tabaco o de las partículas de humo, y diversos componentes que pueden tener sus propios efectos farmacológicos o modular la velocidad y el impacto de la nicotina liberada (25,62). Además, las emisiones de los productos que se fuman contienen muchas sustancias que no están presentes en los productos de tabaco sin combustión y que se producen por pirólisis (como monóxido de carbono y “alquitrán”) y sustancias que están presentes en el producto sin quemar, pero que se alteran o cuya concentración aumenta en el humo (por ejemplo, acetaldehído) (25,62,75).

El potencial de dependencia de los productos de tabaco lleva estudiándose varias décadas, y la base científica para evaluar esos productos está creciendo con rapidez (25,75). Además, en informes recientes se han expuesto los diversos factores que contribuyen al potencial de dependencia y al atractivo de los productos de tabaco, dejando patente lo difícil que resulta su evaluación (30,53,75). El potencial de dependencia de los productos de tabaco suele ser más complejo y más difícil de evaluar que el de los productos farmacéuticos, pero ello no tiene por qué retrasar la elaboración de un marco normativo. La ciencia está cobrando más solidez en esta esfera, por lo que habría que desarrollar una reglamentación científicamente fundamentada, con la debida cautela, en función de los datos probatorios disponibles.

La aplicación de las reglamentaciones farmacéuticas es distinta de la del marco propuesto para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco. En el caso de los productos farmacéuticos, las reglamentaciones se utilizan principalmente para orientar las medidas de control de conformidad con los tratados internacionales y los marcos normativos nacionales. Las disposiciones relativas a las listas de fármacos consignadas en la Ley de sustancias controladas de los Estados Unidos y en marcos similares de muchos otros países proporcionan un incentivo a los especialistas en el desarrollo de fármacos para diseñar productos con el menor potencial de dependencia posible, a fin de cumplir los estrictos requisitos reglamentarios y de obtener la aprobación para comercializar sus productos (36). En lo que se refiere a los productos de tabaco, el marco normativo no se propone como base para la aprobación de esos productos o para su inclusión en listas de sustancias objeto de fiscalización, sino más bien para ofrecer orientación a los organismos de reglamentación para adoptar normas relativas a los productos y las emisiones (véase también 25,62). Los países están siguiendo diversos enfoques con respecto a ese tipo de reglamentación. Por ejemplo, el Canadá ha prohibido ya muchos ingredientes que están aceptados en casi todos los demás países (41). Los Estados Unidos, de conformidad con la ley por la que se encomienda a la Administración de Alimentos y Medicamentos el establecimiento de la reglamentación del tabaco, evalúan el contenido de los productos para su reglamentación sobre la base del potencial para generar dependencia y causar daño (73,87).

La ley por la que se encomienda a la Administración de Alimentos y Medicamentos la reglamentación del tabaco en los Estados Unidos, a saber, la Ley de Prevención y Control Familiar del Tabaco (Ley de control del tabaco), contiene disposiciones que guían la evaluación de los productos de acuerdo con su potencial de dependencia y proporcionan las bases para detectar el posible impacto de la reglamentación, de forma que el enfoque adoptado se pueda modificar en caso de ser necesario. En su labor de establecimiento de normas de desempeño y evaluación de productos nuevos y modificados, la Administración de Alimentos y Medicamentos debe considerar:

- los riesgos y beneficios para la población en su conjunto, que incluye tanto a los consumidores como a los no consumidores de tabaco;
- si aumentan o disminuyen las probabilidades de que los consumidores actuales de productos de tabaco abandonen ese hábito;
- si aumentan o disminuyen las probabilidades de que quienes no consumen productos de tabaco comiencen a hacerlo.

La citada ley exige que se evalúen los efectos en la población mediante una labor de vigilancia que permita detectar a tiempo las posibles consecuencias para la salud pública, tanto intencionales o no, a fin de evitar que se

repitan situaciones como la de los cigarrillos “ligeros”, que ocasionaron un terrible problema durante varias décadas. Así pues, las medidas reglamentarias se adoptan sobre la base de la información científica disponible, aunque reconociendo que es posible que las consecuencias, deseadas o no, quizá no se hayan previsto con exactitud y que, de ser así, se detectarían de forma oportuna.

Política de control de la nicotina

La principal sustancia adictiva relacionada con el potencial de dependencia de los productos de tabaco es la nicotina. Es pues fundamental que los organismos de reglamentación establezcan orientaciones y normas para regularla, de modo que no se cree dependencia en los nuevos consumidores y que los consumidores habituales consigan abandonar el tabaco; esto se lograría impidiendo a la industria tabacalera utilizar unos niveles de nicotina que mantengan o incrementen el potencial de dependencia. La nicotina está ya regulada en los productos farmacéuticos destinados a tratar la dependencia del tabaco y respaldar el abandono del hábito. El contenido y la dosis de administración son factores determinantes para que se apruebe y considere aceptable la comercialización de cualquier producto farmacéutico; sin embargo, para la nicotina de los productos de tabaco no existen normas al respecto. Dada la ausencia de normas y orientaciones, los niveles de nicotina de algunos de los productos comercializados pueden ser hasta más de 500 veces superiores a los de otros (25,77). Eso significa que las empresas tabacaleras han gozado de libertad para fijar los niveles de nicotina que les han parecido oportunos con el fin de lograr su objetivo de aumentar el consumo y la dependencia del tabaco, sin tener en cuenta el daño para la salud pública. Además, las tabacaleras han utilizado en beneficio propio los métodos mecánicos de medición de la nicotina y el alquitrán de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y la Comisión Federal de Comercio de los Estados Unidos para obtener puntuaciones para esas sustancias que inducen a error a los consumidores, ya que están muy por debajo de las que se pueden obtener fácilmente fumando (62,88,89).

La industria tabacalera controla también el nivel y la velocidad de administración de la nicotina de los productos de tabaco sin humo, como el “tabaco de mascar”, el rapé y el *snus* (tabaco de consumo oral), utilizando tampones que modifican el pH, con lo cual se obtienen productos con efectos muy distintos en cuanto a la creación de dependencia (76,90). Así, la industria fabrica y comercializa, por un lado, productos “para principiantes”, con dosis bajas, cuya finalidad es propiciar el inicio del consumo y crear dependencia, mientras que, por otro lado, fabrica y comercializa productos con dosis de “mantenimiento” muy altas para maximizar la dependencia y dificultar la deshabituación tabáquica (25,77,90). Esto es inaceptable.

No existen normas sobre el contenido de los productos de tabaco, si bien algunos países y la Unión Europea han fijado límites máximos respecto de las cantidades de alquitrán y nicotina que se pueden administrar, en consonancia con el método ISO. Dado dicho método no es válido para la OMS (88,91) y que su equivalente en los Estados Unidos ha sido descartado por la Comisión Federal de Comercio (92), se considera que este mecanismo no debe utilizarse para la regulación de la nicotina.

La base científica para la regulación de la nicotina ha sido evaluada por investigadores que participaron en una serie de reuniones (29). Además, existen métodos para medir con precisión la nicotina en toda una gama de productos y emisiones del tabaco (82,90). Por lo tanto, se puede regular la nicotina sobre la base de su contenido y proporcionar a los usuarios información sobre ese contenido, por ejemplo, indicando la cantidad por peso del producto. Eso significa que existe un fundamento científico para formular políticas que regulen las emisiones y el contenido de nicotina, con objeto de que disminuya, o al menos no aumente, el potencial de dependencia.

En el informe de Hatsukami et al. (29) se describe una estrategia de reducción de la nicotina que acaba reduciendo el contenido de nicotina de los cigarrillos hasta un nivel en el que no puede haber dependencia farmacológica, como se ha señalado en trabajos anteriores (93,94). En esos estudios se examinan las limitaciones de la comprensión científica, la aceptabilidad social y la preparación de los países respecto de una estrategia de ese tipo; también se indican esferas en que es preciso investigar. Por ejemplo, hacen falta investigaciones para determinar la dosis umbral de nicotina necesaria para producir dependencia; evaluar los efectos de los cigarrillos con tasas inferiores a ese umbral en el cerebro de las personas que los consumen; estudiar la posible aceptación por parte del público, y evaluar las consecuencias no deseadas. Henningfield et al. (94) han descrito iniciativas capaces de preparar a los países para adoptar una política de esa índole, que incluiría entre sus principales componentes la educación de los profesionales de la salud y la garantía de que las personas que necesiten tratamiento tengan acceso a él.

Independientemente de si una política mundial de control de la nicotina permitiera reducir la cantidad de esta sustancia a niveles que no produzcan dependencia o autorizara un contenido de nicotina que podría mantener la dependencia, pero con un poder adictivo y un atractivo menores, muchas de las cuestiones científicas que se plantean son las mismas, como también lo son las investigaciones requeridas. Se trata de comprender mejor la relación dosis-respuesta entre la nicotina administrada y la dependencia y de entender el modo en que diversos factores farmacológicos y no farmacológicos alteran el potencial y el riesgo de dependencia. Nótese que este documento no recomienda la adopción de la estrategia centrada en reducir la nicotina a niveles

que no generan dependencia. El primer paso ha de consistir en ejercer un control reglamentario sobre el contenido de la nicotina y la información al respecto, como se indica en este informe y en otros estudios (25,59,95). Esto supondrá un avance importante hacia la elaboración de una política mundial de control de la nicotina.

Conclusiones

- Los productos de tabaco se diseñan y fabrican con el fin de aumentar su potencial de dependencia.
- El potencial de dependencia de los productos de tabaco se debe principalmente a la nicotina que liberan.
- El efecto de creación de dependencia de la nicotina se puede manipular con diseños que aumenten o reduzcan la cantidad y velocidad de administración y absorción.
- El potencial de dependencia de un producto se puede manipular con diseños en que se añadan al producto y las emisiones ingredientes con efectos adictivos, además de la nicotina.
- Los productos de tabaco se han manipulado en gran medida con objeto de hacerlos atractivos para las poblaciones a las que van destinados y de fomentar la iniciación y el mantenimiento del consumo de tabaco.
- La reducción del potencial de dependencia y el atractivo de los productos de tabaco contribuiría a las iniciativas generales de reducción del consumo de tabaco y las enfermedades conexas.
- Es imprescindible contar con un marco normativo para reducir el potencial de dependencia si se persigue la disminución del consumo de tabaco y las enfermedades conexas.
- Los marcos normativos para reducir el potencial de dependencia deberían incluir un mecanismo para hacer disminuir el atractivo de los productos.
- Aunque se han aplicado investigaciones científicas fiables sobre el potencial de dependencia de los fármacos a los productos de tabaco, estos son más complejos que la mayoría de los medicamentos, y puede resultar difícil someter a prueba el potencial de dependencia de productos como los que se fuman, y analizar cuestiones como la contribución de la ventilación y la manipulación del tamaño de las partículas de humo al potencial de dependencia.
- El contenido de nicotina de algunos de los productos comercializados y las dosis administradas pueden ser hasta más de 500 veces superiores a los de otros, pues las dosis y las características de administración

previstas por los fabricantes no están sujetas a ninguna directriz ni norma (exceptuando los límites definidos con arreglo a las puntuaciones que asignan máquinas con el deficiente y engañoso método de la ISO.

- El contenido de nicotina de los productos de tabaco y las dosis administradas los determina la industria tabacalera, con el propósito de que aumente el potencial de dependencia y se mantenga el consumo, sin tener en cuenta los objetivos de salud pública.
- La manipulación no regulada de la nicotina por parte de la industria tabacalera puede menoscabar las iniciativas de control del tabaco destinadas a respaldar la prevención y fomentar el abandono del consumo de tabaco.
- El potencial de dependencia farmacológica de los productos de tabaco probablemente se eliminaría en gran medida reduciendo la nicotina a niveles que fuesen ínfimos o no crearan adicción; sin embargo, es preciso realizar estudios científicos antes de adoptar decisiones sobre la forma más eficaz de reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco.

Recomendaciones sobre una política normativa

- Para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco, se necesita una política normativa que prevea la reducción del atractivo de esos productos.
- La reglamentación relativa al potencial de dependencia debe incluir orientaciones y normas sobre las emisiones y el contenido de nicotina.
- Deben definirse normas y enfoques concretos para cada categoría de producto. Por ejemplo, los productos de tabaco sin humo caracterizados como productos para “principiantes” con una dosis de nicotina baja se podrían prohibir, pues su objetivo no es atender a las necesidades de los consumidores actuales, sino captar compradores nuevos, sobre todo personas jóvenes, y convertirlos en consumidores habituales y en nicotino-dependientes.
- El establecimiento de las normas reglamentarias sobre el diseño, el contenido (en particular, de nicotina), las emisiones y el atractivo de los productos debe guiarse por el impacto que se prevé que esos factores tendrán en la salud pública, y el objetivo general ha de ser reducir el consumo de tabaco y la morbilidad y mortalidad atribuibles al tabaco.
- La reglamentación destinada a reducir el potencial de dependencia debe ir acompañada de una labor de vigilancia de la población para conocer de forma oportuna sus efectos, tanto deseados como no deseados, y poder introducir en ella las modificaciones oportunas en aras de la protección

de la salud pública. De ser preciso, se adoptarán nuevas medidas de vigilancia.

- Los sistemas de reglamentación deben incluir mecanismos para modificar las normas y los enfoques seguidos en función de los resultados de la actividad de vigilancia y los estudios epidemiológicos.
- La política de regulación de los productos de tabaco se debe armonizar con la política normativa destinada a reducir la dependencia de las drogas y el alcohol y las enfermedades atribuibles a su consumo, teniendo presentes las diferencias de los productos, los efectos sanitarios y los factores socioculturales.
- En el presente documento de orientación no se recomienda a los Estados Partes en el Convenio Marco para el Control del Tabaco que adopten un sistema concreto, ya que las políticas más adecuadas y más viables serán distintas para cada país, dependiendo del tipo de problemas que plantee el tabaco, de los recursos disponibles y de otros factores. Sin embargo, sí se recomienda que se elabore una política de control de la nicotina sobre la base de los conocimientos emergentes y del impacto previsto en la salud pública.
- Los métodos de laboratorio para evaluar el impacto del contenido y las características del diseño de los productos de tabaco en el potencial de dependencia deben ser similares a los definidos como válidos para evaluar drogas distintas del tabaco (73,75).
- Habría que evaluar los marcos existentes tanto a nivel nacional como de la OMS para la reglamentación y el control del potencial de dependencia de las sustancias, a fin de comprender su aplicación y sus limitaciones desde el punto de vista de la ciencia, los instrumentos legislativos pertinentes y las posibilidades de mejorar la salud pública.

Recomendaciones sobre investigaciones destinadas a orientar y evaluar la adopción y aplicación de medidas normativas para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco

- Es conveniente realizar estudios cuantitativos para determinar el contenido y las emisiones de sustancias que aumentan el potencial de dependencia (por ejemplo, acetaldehído, compuestos amoniacales, anabasina o nornicotina) y evaluar las características físicas que podrían incidir en el potencial de dependencia, como la proporción de nicotina no protonada (base libre) en los productos y sus emisiones, el pH del contenido y las emisiones y el tamaño y la aerodinámica de las partículas de humo.
- Se podrían realizar estudios in vitro, por ejemplo, con subpoblaciones de receptores de nicotina y otras vías neuronales, para comprender mejor los mecanismos de acción de la dependencia.

- Se podrían utilizar estudios de farmacología conductual en animales de experimentación para observar los efectos de refuerzo de los componentes considerados, de forma individual o en combinación con la nicotina y otros componentes.
- Es primordial llevar a cabo estudios clínicos, hasta donde sea éticamente aceptable, para evaluar el potencial de dependencia general de varios productos, quizá modificados por la presencia o ausencia de los diseños y componentes de interés.
- Habría que realizar estudios en un grupo de población de la eficacia de diversos métodos de reglamentación de la nicotina (por ejemplo, mediante la reducción de la nicotina, es decir, sometiendo el contenido nicotínico a topes máximos y limitando el uso de suplementos de nicotina).

4. Recomendaciones generales

El Grupo de Estudio de la OMS sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco ha inaugurado la publicación de una serie de informes para proporcionar una base científica a esa reglamentación. De conformidad con los artículos 9 y 10 del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco, en los citados informes se indican métodos para regular los productos de tabaco. Estos últimos plantean importantes cuestiones relacionadas con la salud pública y la política de control del tabaco.

El informe de la sexta reunión se refiere a dos aspectos importantes de la reglamentación de los productos de tabaco: el potencial de dependencia y los riesgos para la salud derivados de la exposición a los metales tóxicos presentes en los productos de tabaco sin humo y en el humo de los cigarrillos. Los expertos consideraron que, de los temas examinados en la reunión, esos dos aspectos eran los que requerían con mayor urgencia que se formularan recomendaciones en materia de reglamentación.

Recomendaciones sobre los elementos tóxicos presentes en el tabaco y en el humo de los cigarrillos

Principales recomendaciones

Los metales y metaloides tóxicos son una de las principales categorías de productos químicos cancerígenos presentes en los productos de tabaco sin humo y el humo del tabaco que menos se han estudiado hasta la fecha. Sin embargo, el análisis de los metales tóxicos presentes en el tabaco es importante desde el punto de vista de la salud. En este documento se resumen los datos científicos disponibles sobre los riesgos sanitarios derivados de la exposición a los metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco sin humo y en el humo de los cigarrillos. Habida cuenta de la cantidad de metales y metaloides que podemos encontrar en el tabaco, debido en parte a la absorción por la planta de tabaco de los elementos metálicos presentes en los suelos en los que se cultiva, examinaremos exclusivamente los metales tóxicos o cancerígenos hallados en concentraciones elevadas. Así pues, aunque el tabaco comprende otros metales tóxicos que merecen ser objeto de investigación, los aquí analizados son los que se consideran más

preocupantes debida a su concentración en el tabaco o el humo, su poder cancerígeno y otros efectos tóxicos. A este respecto, se presentan una serie de recomendaciones en materia de investigación.

Importancia para las políticas de salud pública

La medida en que el consumo de un producto de tabaco determinado entraña un riesgo adicional de exposición a metales tóxicos es una cuestión importante. Los productos de tabaco sin humo se consumen de forma distinta a los cigarrillos u otros productos de tabaco para fumar. El hecho de que el producto se consuma fumándolo o de otra manera influye en la exposición total y en los riesgos para la salud del consumidor directo del tabaco y, posiblemente, de las personas cercanas expuestas al humo ajeno. Por ejemplo, algunos de los metales presentes en el tabaco son conocidos cancerígenos. También existen pruebas bioquímicas y anatomopatológicas sólidas de que la exposición a las partículas del humo del tabaco produce sensibilización e inflamación de las vías respiratorias, incluida inflamación atópica. Además, algunos estudios han demostrado que los metales presentes en las partículas propician la producción y liberación de mediadores inflamatorios en las vías respiratorias. Del mismo modo, la exposición oral a algunos metales puede afectar a la salud.

Repercusiones en los programas de la Organización

En el humo del tabaco hay cinco grandes tipos de carcinógenos. Algunos de ellos se han estudiado de forma pormenorizada, lo cual ha contribuido a obtener pruebas convincentes sobre los riesgos que entrañan para la salud. La exposición a metales tóxicos presentes en los productos de tabaco sin humo y los riesgos conexos para la salud se han estudiado mucho menos que la inhalación de partículas metálicas. Se reconoce que, de los grandes tipos de productos químicos cancerígenos presentes en los productos de tabaco sin humo y en el humo del tabaco, el de los metales y metaloides tóxicos es uno de los menos estudiados. Así pues, con el fin de proporcionar a los Estados Miembros mejor orientación normativa sobre los productos de tabaco sin humo, el presente informe recomienda estudiar más a fondo las concentraciones de metales en el tabaco sin humo y en sus aditivos, así como en el tabaco para cigarrillos y para pipas de agua producidos en todas las regiones geográficas. También se deberían realizar investigaciones para determinar cuáles son los factores, como las concentraciones en el suelo y las condiciones ambientales, que generan mayores concentraciones de metales en los productos. Habría que formular recomendaciones sobre la restricción del cultivo de tabaco en las regiones con un suelo rico en metales. Dado que el consumo de un producto de tabaco determinado puede entrañar un riesgo adicional de exposición a metales tóxicos, la OMS debería recomendar el

establecimiento de un programa de investigaciones más amplio, que abarcara el estudio de los metales o metaloides que son carcinógenos humanos (grupo 1), carcinógenos humanos probables (grupo 2a) o carcinógenos humanos posibles (grupo 2b), de acuerdo con la clasificación del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer.

Recomendaciones sobre la base para un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco

Principales recomendaciones

El fundamento de un marco normativo para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco es el conocimiento científico de los determinantes de la dependencia del tabaco y las pruebas de que el diseño y la fabricación de los productos de tabaco pueden aumentar o reducir dicho potencial. El principal componente del tabaco que crea dependencia es la nicotina. Los productos de tabaco están diseñados para optimizar los efectos adictivos de la nicotina, en tanto que los productos para el tratamiento de sustitución con nicotina están diseñados para minimizarlos. Tras varios decenios de investigación se ha demostrado que en los efectos dependógenos de la nicotina influyen de manera directa la dosis y la velocidad de absorción de la nicotina, otros ingredientes y características del diseño y los estímulos sensoriales y ambientales asociados. Las empresas tabacaleras comprendieron esto hace muchas décadas y han utilizado ese conocimiento para sacar el máximo partido de las características de la administración y para emplear ingredientes y diseños que optimizan el potencial de dependencia. Los diseños e ingredientes también tienen el propósito de aumentar el atractivo de los productos para los jóvenes, las mujeres y otros grupos de población y de facilitar su iniciación al consumo. Esta recomendación se ha elaborado porque las empresas tabacaleras no han visto limitada su capacidad para diseñar y fabricar productos más atractivos y con mayor potencial de dependencia, y porque el propósito de esas empresas es aumentar el consumo de productos de tabaco y la dependencia, socavando las medidas de prevención y de abandono del tabaco. La recomendación aporta conclusiones y consejos específicos sobre políticas normativas que aborden la creación de un marco para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco.

Importancia para las políticas de salud pública

La experiencia con los sistemas farmacéuticos de administración de nicotina y de otros fármacos ha demostrado que el potencial de dependencia puede verse alterado por el diseño del producto. En lo que respecta a los productos farmacéuticos, incluidos los medicamentos para dejar de fumar, el objetivo explícito de los fabricantes y los organismos de reglamentación es minimizar el potencial de dependencia. Aunque los productos de tabaco

no están sometidos a los controles y marcos nacionales e internacionales de reglamentación farmacéutica, esos mecanismos normativos demuestran que el atractivo y el potencial de dependencia se pueden regular. Los principios de la reglamentación farmacéutica y la experiencia adquirida en este campo se podrían aplicar a la reglamentación de los productos de tabaco para garantizar que estos se dejen de diseñar y fabricar con el fin de optimizar su atractivo y su potencial de dependencia. El Grupo de Estudio de la OMS sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco sostiene que un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia y el atractivo de los productos de tabaco podría mejorar la salud pública al contribuir a un control más eficaz del tabaco para reducir la iniciación, la prevalencia del consumo de tabaco y la morbilidad y mortalidad asociadas.

Repercusiones en los programas de la Organización

Teniendo en cuenta las estrategias empleadas por la industria tabacalera para manipular la capacidad de sus productos con el fin de administrar determinadas dosis de nicotina y así aumentar el potencial de dependencia de los productos de tabaco, la OMS debería promover métodos que se puedan utilizar para reducir ese potencial en el contexto de un marco normativo. En la medida en que la principal sustancia adictiva del tabaco es la nicotina, la Organización debería ofrecer a los Estados Miembros orientación sobre los fundamentos científicos y posibles enfoques para un marco normativo destinado a reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco. El objetivo sería hacer disminuir la prevalencia del consumo de tabaco y los daños que ocasiona, reduciendo el riesgo y la intensidad de la dependencia como factor biológico que contribuye a perpetuar el consumo de tabaco. Los productos de tabaco plantean algunos problemas más complejos y a veces más difíciles de resolver que los que entrañan los productos farmacéuticos regulados, por lo que la OMS debería contribuir a que se comprendiera mejor la relación dosis-respuesta entre la administración de nicotina y la dependencia y cómo diversos factores farmacológicos y no farmacológicos alteran el potencial y el riesgo de dependencia.

5. Referencias

1. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans*. Lyon, 2011. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (consultado el 1 de noviembre de 2011).
2. Pappas RS et al. Analysis of toxic metals in commercial moist snuff and Alaska iqmik. *Journal of Analytical Toxicology*, 2008, 32:281–291.
3. Rickert WS et al. Chemical and toxicological characterization of commercial smokeless tobacco products available on the Canadian market. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, 53:121–133.
4. Shaikh AN et al. Determination of some toxic trace elements in Indian tobacco and its smoke. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1992, 163:349–353.
5. Dhaware D et al. Determination of toxic metals in Indian smokeless tobacco products. *Scientific World Journal*, 2009, 9:1140–1147.
6. Addo MA et al. Mineral profile of Ghanaian dried tobacco leaves and local snuff: a comparative study. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2008, 277:517–524.
7. Hammond D, O'Connor RJ. Constituents in tobacco and smoke emissions from Canadian cigarettes. *Tobacco Control*, 2008, 17:i24–i31.
8. Kazi TG et al. Determination of toxic elements in different brands of cigarette by atomic absorption spectrometry using ultrasonic assisted acid digestion. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2009, 154:155–167.
9. Swami K, Judd CD, Orsini J. Trace metals analysis of legal and counterfeit cigarette tobacco samples using inductively coupled plasma mass spectrometry and cold vapor atomic absorption spectrometry. *Spectroscopy Letters*, 2009, 42:479–490.
10. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
11. Counts ME et al. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 41:185–227.
12. Hoffmann D et al. Toxic and carcinogenic agents in moist and dry snuff. *Journal of the National Cancer Institute*, 1987, 79:1281–1286.

13. Verma S, Yadav S, Singh I. Trace metal concentration in different Indian tobacco products and related health implications. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48:2291–2297.
14. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44:714–723.
15. Syed U-F, Bari A, Husain L. Leaching of ^{210}Po in human saliva from smokeless tobacco. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281:541–546.
16. Peres AC, Hiromoto G. Evaluation of ^{210}Pb and ^{210}Po from cigarette tobacco produced in Brazil. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2002, 62:115–119.
17. Papastefanou C. Radiation dose from cigarette tobacco. *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 123:68–73.
18. Savidou A, Kehagia K, Eleftheriadis K. Concentration levels of ^{210}Pb and ^{210}Po in dry tobacco leaves in Greece. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2006, 85:94–102.
19. Desideri D et al. ^{210}Po and ^{210}Pb inhalation by cigarette smoking in Italy. *Health Physics*, 2007, 92:58–63.
20. Schayer S et al. ^{210}Po and ^{210}Pb activity in Chinese cigarettes. *Health Physics*, 2009, 96:543–549.
21. Food and Drug Administration. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco to protect children and adolescents; final rule. *Federal Register*, 1996, 61:44396–45318.
22. Royal College of Physicians. *Nicotine addiction in Britain, a report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians*, Londres, 2000.
23. National Cancer Institute. *The role of the media in promoting and reducing tobacco use*. Bethesda, Maryland, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2008 (Tobacco Control Monograph No. 19; NIH Pub. No. 07-6242).
24. Organización Mundial de la Salud. *Advancing knowledge on regulating tobacco products*. Ginebra, 2001.
25. Organización Mundial de la Salud. *The scientific bases of tobacco product regulation; report of a WHO study group (TobReg)*. Ginebra, 2007 (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 945).
26. United States Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking—nicotine addiction: a report of the Surgeon General*, Washington, D.C., Government Printing Office, 1988.
27. College on Problems of Drug Dependence. *Policy on nicotine and tobacco*. Philadelphia, Pennsylvania, 1995. Disponible en: <http://www.cpdd.vcu.edu/Pages/FactSheets/Tobacco.html> (consultado el 4 de diciembre de 2010).

28. Henningfield JE, Benowitz NL. Pharmacology of tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco and public health: science and policy*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2010:155–170.
29. Hatsukami DK et al. Nicotine reduction revisited: science and future directions. *Tobacco Control*, 2010, 19:e1–e10 (doi:10.1136/tc.2009).
30. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *Addictiveness and attractiveness of tobacco additives*. Bruselas, Comisión Europea, 2010.
31. United States Surgeon General. *The health consequences of smoking: how tobacco causes disease. A report of the Surgeon General*. Washington, D.C., United States Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, United States Department of Health and Human Services, 2010.
32. Stitzer ML, DeWitt H. Abuse liability of nicotine. In: Benowitz NL, ed. *Nicotine safety and toxicity*. Nueva York, Oxford University Press, 1998:119–131.
33. Grudzinskas C et al. Impact of formulation on the abuse liability, safety, and regulation of medications: the expert panel report. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl.):S77–S82.
34. Sellers EM, Schuster CR. Conference on drug formulations and abuse liability. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl.):S1–S3.
35. Wayne GF, Carpenter CM. Manipulating product design to reinforce tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco: science, policy, and public health*. Oxford, Oxford University Press, 2010:171–195.
36. Spillane J, McAllister WB. Keeping the lid on: a century of drug regulation and control. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl):S5–S12.
37. Expert Panel. Abuse liability assessment of CNS drugs: conclusions, recommendations, and research priorities. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl):S107–S114.
38. Henningfield JE, Schuster CR. Risk management and post-marketing surveillance of CNS drugs: commentary. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl):S56–S64.
39. Johanson C-E et al. Risk management and post-marketing surveillance for the abuse of medications acting on the central nervous system: Expert Panel report. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl):S65–S71.
40. European Medicines Agency. *Questions and answers on the review of modified-release oral opioid medicines of the WHO level III scale for the management of pain. Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended*. Londres, 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modified-released_oral_opioids_31/WC500099180.pdf (consultado el 4 de diciembre de 2010).

41. Health Canada. *Opioid pain medications: frequently asked questions*. Ottawa, 2010. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/med/opioid-faq-opioides-eng.php#a14> (consultado el 4 de diciembre de 2010).
42. Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos en Farmacodependencia. *Management of substance abuse*. Ginebra, 2010. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/right_committee/en/index.html (consultado el 23 de noviembre de 2010).
43. Slade J et al. Nicotine and addiction: the Brown and Williamson documents. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:225–233.
44. *United States of America v. Philip Morris USA Inc., et al.*, Civil Action No. 99-cv-02496 (GK). Written direct testimony of Victor J. Denoble, II, PhD. Disponible en: http://www.justice.gov/civil/cases/tobacco2/DeNoble_USwritten%20direct.pdf (consultado el 29 de diciembre de 2011).
45. DeNoble VJ, Mele PC. Intravenous nicotine self-administration in rats: effects of mecamylamine, hexamethonium and naloxone. *Psychopharmacology*, 2006, 184:266–272.
46. Barry H. Censorship by a tobacco company. *Psychopharmacology*, 2006, 184:273.
47. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 801. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco products to protect children and adolescents; proposed rule analysis regarding FDA's jurisdiction over nicotine-containing cigarettes and smokeless tobacco products; notice. *Federal Register*, 1995, 60:41314–41792.
48. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 801. Regulations restricting the sale and distribution of cigarettes and smokeless tobacco to protect children and adolescents; final rule. *Federal Register*, 61:44396–45318 (1996).
49. Davis RM, Douglas CE, Beasley JK. The Tobacco Deposition and Trial Testimony Archive (DATTA) project: origins, aims, and methods. *Tobacco Control*, 2006, 15(Suppl IV): iv4–iv8.
50. Hurt RD, Robertson CR. Prying open the door to the tobacco industry's secrets about nicotine: the Minnesota Tobacco Trial. *Journal of the American Medical Association*, 1998, 280:1173–1181.
51. Wayne GF, Connolly GN, Henningfield JE. Assessing internal tobacco industry knowledge of the neurobiology of tobacco dependence. *Nicotine and Tobacco Research*, 2004, 6:927–940.
52. Megerdichian CL et al. Internal tobacco industry research on olfactory and trigeminal nerve response to nicotine and other smoke components. *Nicotine and Tobacco Research*, 2007, 9:1119–1129.
53. Wayne GF, Connolly GN, Henningfield JE. Brand differences of free-base nicotine delivery in cigarette smoke: the view of the tobacco industry documents. *Tobacco Control*, 2006, 15:189–198.

54. Wayne FE et al. Tobacco industry research and efforts to manipulate smoke particle size: implications for product regulation. *Nicotine and Tobacco Research*, 2008, 10:613–625.
55. Wayne GF, Henningfield JE. *Tobacco product attractiveness as a contributor to tobacco addiction and disease. Report to Health Canada by commission*. Ottawa, Health Canada, 2008.
56. National Cancer Institute. *Monograph 19: The role of the media in promoting and reducing tobacco use*. Washington, D.C., Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2008 (NIH Pub. No. 07-6242).
57. Organización Mundial de la Salud. *Proyecto de directrices para la aplicación de los artículos 9 y 10 del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco*. Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Cuarta reunión, Punta del Este (Uruguay), noviembre de 2010, punto 5.2 del orden del día, pág. 5. Ginebra, 2010. Disponible en: http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop4/FCTC_COP4_6Rev1-sp.pdf. (consultado el 29 de noviembre de 2010).
58. Government of Canada. *An act to amend the Tobacco Act, assented to 8 October 2009*. Ottawa. Disponible en: http://www.parl.gc.ca/content/hoc/Bills/402/Government/C-32/C-32_4/C-32_4.pdf (consultado el 29 de diciembre de 2011).
59. Organización Mundial de la Salud, Comité Científico de Asesoramiento sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco. *Recomendación sobre la nicotina y su reglamentación con respecto a los productos de tabaco y otros productos*. Ginebra, 2003.
60. Organización Mundial de la Salud, Comité Científico de Asesoramiento sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco. *Recomendación sobre los ingredientes y las emisiones de los productos de tabaco*. Ginebra, 2003.
61. Organización Mundial de la Salud, Comité Científico de Asesoramiento sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco. *Declaración de principios que rigen la evaluación de productos de tabaco nuevos o modificados*. Ginebra, 2003.
62. Organización Mundial de la Salud. *Grupo de Estudio sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco. Principios orientativos para el desarrollo de capacidad de investigación y prueba de los productos de tabaco, y protocolos propuestos para la iniciación de pruebas de esos productos: recomendación 6*. Ginebra, 2004.
63. Organización Mundial de la Salud. *The scientific basis of tobacco product regulation; report of a WHO study group (TobReg)*. Ginebra, 2009 (OMS, Serie de Informes Técnicos, No. 955).
64. Schuster CR, Henningfield JE. Conference on abuse liability assessment of CNS drugs: introduction. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70:S1–S4.

65. Henningfield JE et al. Conference on abuse liability and appeal of tobacco products: conclusions and recommendations. *Drug and Alcohol Dependence*, 2011, 116:1–7.
66. Pierce JP et al. Camel no. 9 cigarette-marketing campaign targeted young teenage girls. *Pediatrics*, 2010, 125:619–626.
67. Rees VW et al. Assessing consumer responses to potential reduced-exposure tobacco products: a review of tobacco industry and independent research methods. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2009, 12:3225–3240.
68. Slovic P. *Smoking: risk, perception and policy*. Thousand Oaks, California, Sage Publishers, 2001.
69. Sellers EM, Schuster CR. Conference on drug formulations and abuse liability. *Drug and Alcohol Dependence*, 2006, 83(Suppl 1):S1–S3.
70. O'Brien CP. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed, Nueva York, McGraw-Hill, 2006:607–627.
71. National Institute on Drug Abuse. *Drugs, brains, and behavior: the science of addiction*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health, 2010. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/scienceofaddiction/sciofaddiction.pdf> (consultado el 29 de diciembre de 2011).
72. Balster RL, Bigelow GE. Guidelines and methodological reviews concerning drug abuse liability assessment. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(Suppl. 3):S13–S40.
73. Food and Drug Administration. *Draft guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs*. Washington, D.C., 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/UCM198650.pdf> (consultado el 29 de diciembre de 2011).
74. Carter LP, Griffiths RR. Principles of laboratory assessment of drug abuse liability and implications for clinical development. *Drug and Alcohol Dependence*, 2009, 105(Suppl. 1):S14–S25.
75. Carter LP et al. Abuse liability assessment of tobacco products including potential reduced exposure products. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2009, 18:3241–3262.
76. Fant RV et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of moist snuff in humans. *Tobacco Control*, 1999, 8:387–392.
77. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *Scientific opinion on the health effects of smokeless tobacco products*. Bruselas, Comisión Europea, 2008.
78. Ling PM, Glantz SA. Why and how the tobacco industry sell cigarettes to young adults: evidence from industry documents. *American Journal of Public Health*, 2002, 92:908–916.

79. Wayne GF, Carpenter CM. Manipulating product design to reinforce tobacco addiction. In: Boyle P et al., eds. *Tobacco and public health: science and policy*, 2nd ed. Oxford, Oxford University Press, 2010:171–195.
80. Tobacco Products Scientific Advisory Committee. *Menthol cigarettes and public health: review of the scientific evidence and recommendations*. Washington, D.C., Food and Drug Administration, 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM247689.pdf> (consultado el 29 de diciembre de 2011).
81. Henningfield JE et al. Reducing tobacco addiction through tobacco product regulation. *Tobacco Control*, 2004, 13:132–135.
82. Ashley DL et al. Approaches, challenges, and experience in assessing free nicotine. In: Henningfield JE, Londres ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlín, Springer-Verlag, 2006:437–456 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).
83. Goldberg SR, Spealman RD, Goldberg DM. Persistent behavior at high rates maintained by intravenous self-administration of nicotine. *Science*, 1981, 214:573–575.
84. Goldberg SR et al. Control of behavior by intravenous nicotine injections in laboratory animals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1983, 19:1011–1020.
85. Le Foll B, Goldberg SR. Effects of nicotine in experimental animals and humans: an update on addictive properties. In: Henningfield JE, Londres ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlín, Springer-Verlag, 2006:335–368 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).
86. Winger G et al. Relative reinforcing effects of cocaine, remifentanil, and their combination in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2006, 318:223–229.
87. United States Congress. *Family smoking prevention and tobacco control act. Public law # 111-31*. Washington, D.C., 2009. Disponible en: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=111_cong_public_laws&docid=f:publ031.111.pdf. (consultado el 25 de junio de 2010).
88. Organización Mundial de la Salud. *Recomendación sobre ciertas alegaciones en materia de salud derivadas del método ISO/FTC para medir los componentes de los cigarrillos*. Ginebra, 2002.
89. National Cancer Institute. *Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields*. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, 2001 (Smoking and Tobacco Control Monograph 13).
90. Djordjevic MV, Doran KA. Nicotine content and delivery across tobacco products. In: Henningfield JE, Londres ED, Pogun S, eds. *Nicotine psychopharmacology*. Berlín, Springer-Verlag, 2006:61–82 (Handbook of Experimental Pharmacology, No. 192).

91. Organización Mundial de la Salud. *Best practices in tobacco control. Regulation of tobacco products. Canada report*. Ginebra, 2005. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/canadian_best_practices/en/index.html.
92. Federal Trade Commission. *FTC rescinds guidance from 1966 on statements concerning tar and nicotine yields*. Washington, D.C., 2008. Disponible en: <http://www.ftc.gov/opa/2008/11/cigarettesting.shtm> (consultado el 29 de diciembre de 2011).
93. Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction. *New England Journal of Medicine*, 1994, 331:123–125.
94. Henningfield JE et al. Reducing the addictiveness of cigarettes. *Tobacco Control*, 1998, 7:281–293.
95. Hatsukami DK et al. Nicotine reduction revisited: science and future directions. *Tobacco Control*, 2010, 19:e1–e10 (doi:10.1136/tc.2009).

Anexo 1

Elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos

*Dr. R.S. Pappas, Jefe de equipo, Grupo sobre tabaco inorgánico,
Departamento de respuesta de emergencia y contaminantes tóxicos del
aire, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades Atlanta
(Georgia, Estados Unidos de América)*

Prefacio

Es primordial saber hasta qué punto el consumo de un determinado producto tabáquico conlleva riesgos adicionales en lo que a exposición a metales tóxicos se refiere. Deben tenerse en cuenta numerosos factores, como la forma del producto, el lugar y las condiciones en que se cultivó el tabaco contenido en el producto, los procesos de fabricación y los tratamientos a los que fue sometido antes de comercializarse, el modo en que se consume el producto y las diferencias específicas en los hábitos de consumo. Los productos de tabaco sin humo no se consumen de igual modo que los cigarrillos u otros productos tabáquicos; ahora bien, la manera en que se consume un producto de tabaco determina el tipo de exposición y los riesgos para la salud a él asociados, no solo para el consumidor, sino tal vez también para las personas de su entorno, por ejemplo mediante la inhalación del humo ajeno. En este informe se resumen los datos probatorios disponibles sobre determinados riesgos para la salud asociados a la exposición a los metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco sin humo y en el humo de los cigarrillos.

Antecedentes

La nicotina es la más conocida de las sustancias tóxicas, adictivas, neuroteratógenas biológicamente disponibles en el tabaco, con independencia del modo en que este se consuma. Sin embargo, no es sino una entre muchas sustancias preocupantes que contiene el tabaco. En el humo del tabaco están presentes cinco grandes categorías de carcinógenos (1), algunos de los cuales han sido objeto de estudios de fondo, ofreciendo así una sólida base de evidencia para examinar los riesgos sanitarios conexos (2). Las nitrosaminas del tabaco, por ejemplo, representan un grupo muy conocido de sustancias tóxicas y cancerígenas biológicamente disponibles. Aunque están presentes en todos los productos tabáquicos, se han encontrado nitrosaminas específicas del tabaco en concentraciones especialmente elevadas en algunos productos

sin humo (3,4). Entre los demás componentes biológicamente disponibles destacan diversos metales e iones metaloides.

Los metales y metaloides tóxicos presentes en los productos de tabaco sin humo y en el humo de los cigarrillos no han sido estudiados de forma exhaustiva. Ocho de las 40 sustancias de la tabla de Fowles y Dybing (1) para la determinación de los índices de riesgo de cáncer son metales o metaloides, aunque no se han incluido los silicatos. En su tabla resumida de componentes químicos contenidos en la corriente principal del humo de cigarrillo que no presentan riesgo cancerígeno —confeccionada sobre la base de una tasa de consumo de un solo cigarrillo al día—, tres de las ocho sustancias con efectos respiratorios son metales, a saber, el cadmio, el cromo hexavalente y el níquel. Una de las siete sustancias que representan un riesgo cardiovascular es el arsénico, un metaloide.

Los metales y metaloides en el tabaco suelen tener forma iónica y pueden estar presentes como iones de carga positiva o especies poliatómicas con carga eléctrica positiva o negativa. Aunque generalmente se considera que los metales y metaloides se encuentran en el humo de la combustión de biomasa, incluido el tabaco, en forma iónica, como óxidos, cloruros, carbonatos, silicatos o complejos orgánicos, lo cierto es que también pueden darse en forma gaseosa elemental, como ocurre con el mercurio (5) o algunos complejos gaseosos, por ejemplo los carbonilos de níquel o hierro, o incluso en forma metálica elemental, en partículas de aerosol. Los metales y metaloides tóxicos a menudo se denominan con el término genérico de “metales pesados”, con independencia de su masa atómica o molecular.

Existen algunos iones, como los de sodio, potasio, magnesio, calcio, selenio, yoduro, molibdeno, cobalto, cobre, cromo en su estado de oxidación +3 (cromo (III)), manganeso en su estado de oxidación +2, níquel, cinc y otros, que en cantidades mínimas se consideran nutrientes y que son necesarios para las funciones orgánicas y celulares del organismo. En cambio, en concentraciones más elevadas, muchos de los iones considerados nutrientes esenciales resultan tóxicos o cancerígenos o ambas cosas. Otros iones, como los de aluminio, antimonio, arsénico, bario, berilio, bismuto, cadmio, cromo en su estado de oxidación +6 (cromo (VI)), plomo, manganeso en estados de oxidación elevados, mercurio, níquel, polonio y talio, no solo no comportan ningún beneficio conocido sino que son tóxicos (tanto en términos químicos como radiactivos) o cancerígenos o ambas cosas.

Los riesgos que comportan los metales en su forma elemental aún no se han examinado de manera exhaustiva. Por ejemplo, el mercurio metálico inhalado pasa muy rápidamente al torrente circulatorio; el mercurio no oxidado es hidrófobo y puede atravesar membranas, incluida la barrera hematoencefálica. El mercurio elemental solo se oxida parcialmente a mercurio (II) en

los pulmones y eritrocitos, y una vez depurado de la sangre, puede oxidarse en el cerebro o el hígado (6). Es probable que otros metales estén presentes en forma metálica en las partículas de humo, aunque no se han encontrado estudios de otras formas metálicas en la documentación científica disponible.

Alcance

Tanto si un producto de tabaco se fuma como si se consume de otra manera, la exposición a metales tóxicos está directamente relacionada con su concentración en la hoja de tabaco, siempre que durante el posterior proceso de elaboración no se añadan aditivos que contengan metal (7–9). Queda fuera del alcance de este informe analizar cada uno de los metales y metaloides presentes en el tabaco, ya que todos los elementos metálicos contenidos en la tierra en que se cultiva el tabaco podrían pasar a las plantas. Lo primordial es examinar los metales o metaloides que han sido clasificados por los grupos de trabajo establecidos por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) como pertenecientes a alguno de los grupos siguientes: grupo 1 - carcinógenos humanos (como el arsénico, el cadmio y el níquel); grupo 2a) - probables carcinógenos humanos (como el plomo); y grupo 2b) - posibles carcinógenos humanos (como el cobalto); el análisis de los metales más benignos, como el calcio, el magnesio, el estroncio, el potasio y el sodio no presenta la misma urgencia. Este estudio se limita, por tanto, a metales tóxicos o cancerígenos observados en concentraciones significativas en productos de tabaco o en las emisiones de estos.

Aunque los iones metálicos pueden depositarse sobre las hojas de tabaco debido a las partículas en suspensión, o a los fungicidas y plaguicidas con contenido metálico, ya prácticamente en desuso, que se utilizaban para fumigar las hojas de tabaco o los terrenos de cultivo (10), la mayor parte del contenido metálico de las plantas de tabaco es absorbida directamente del suelo (11–15). El suelo y las prácticas de mejoramiento del mismo, como la utilización de lodos (que acidifican el suelo), el empleo de fertilizantes y el riego con agua contaminada, son las fuentes predominantes del contenido en metal característico del tabaco, que varía según la zona geográfica (16–22). De todo ello se deduce que, si las concentraciones de metal en el suelo, o en el material utilizado para su mejoramiento, son elevadas, los niveles de concentración en las plantas de tabaco en esos suelos también lo serán.

Por ejemplo, en 1980 cerca del 80% de la tierra cultivable en China no contenía suficientes fosfatos, en concreto, menos de 10 mg/kg de tierra. Durante los últimos 30 años, el Gobierno ha puesto en práctica políticas para promover el uso de fertilizantes fosfatados; como resultado, el contenido medio de fosfato casi se ha triplicado (23). Es cierto que esto ha contribuido a

aumentar las cosechas, pero el fosfato, un excelente quelante de muchos iones metálicos, añade metales al suelo. La fertilización con excrementos de animales, que acidifican la tierra y contienen elevadas concentraciones de metales tóxicos, también incrementa la presencia de metales en el suelo. Conjuntamente, estas dos prácticas han hecho aumentar los niveles de fosfatos y metales en aguas residuales de escurrentía, a veces utilizadas para el riego. Tal y como era de prever, las concentraciones de arsénico, cadmio y plomo en el tabaco de los cigarrillos chinos son entre dos y tres veces más elevadas que en los cigarrillos canadienses (9).

Instrumentos comúnmente utilizados para analizar el tabaco y el humo

Exceptuando la activación neutrónica, los métodos analíticos utilizados para el tabaco suelen requerir la preparación de algunas muestras antes de pasar a la cuantificación. Los preparativos a menudo incluyen un proceso de digestión asistida por microondas con ácido nítrico y otros reactivos, generalmente dentro de un sistema de media a alta presión. El análisis del humo requiere la generación y captación de muestras de humo de tabaco. La corriente principal del humo suele dividirse en fase gaseosa y fase particulada, aunque a veces también se analiza el humo total. Las concentraciones de metales y otros componentes en el humo de tabaco generado por máquinas de fumar normalizadas depende del régimen de consumo, que viene definido por el volumen, la frecuencia y la duración de las caladas y por parámetros físicos de diseño, como el peso del tabaco, la porosidad del papel, la eficiencia del filtro y su nivel de ventilación. La fase particulada se captura sobre filtros de vidrio, o preferiblemente filtros de fibra de cuarzo, o por precipitación electrostática. Las máquinas fumadoras utilizadas para el análisis del humo del tabaco deberían ser suficientemente flexibles para operar en regímenes de consumo de máquinas de fumar estándar, como los especificados por la ISO, o regímenes intensos, como el empleado por Health Canada.

En el pasado, el tabaco y el humo solían analizarse mediante una espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito o llama. Las ventajas de este método, en especial la absorción atómica en horno de grafito, son su bajo costo de equipo y su fiabilidad. Sus desventajas son, entre otras, que son menos sensibles que los sistemas más recientes y que no permiten hacer análisis multielemento, de modo que una misma muestra tiene que analizarse varias veces para diferentes metales, lo que puede entrañar una disminución del rendimiento. Las ventajas del análisis por activación neutrónica frente a la absorción atómica son una mayor sensibilidad y una mayor capacidad multielemento. Ahora bien, este tipo de método requiere una fuente de neutrones de alta energía, como por ejemplo un reactor, o radionúclidos sobre-regularados, además de exigir la intervención de un operario especializado,

por lo que la mayoría de los analistas no están autorizados para utilizarlo. Por otra parte, la muestra adquiere una alta carga radiactiva y tiene que ser eliminada debidamente. Hoy por hoy, la espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo es el método preferido por los laboratorios que disponen de las instalaciones y fondos necesarios, pueden recurrir a fuentes de gas licuado de alta pureza y cuentan con el personal especializado requerido. Este sistema ofrece además una buena capacidad multielemento y permite alcanzar niveles de rendimiento más elevados que los otros métodos descritos.

Metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco sin humo

El tabaco sin humo ha sido clasificado por un grupo de trabajo del CIIC como carcinógeno del grupo 1, lo que equivale a decir que no existe duda alguna sobre su efecto cancerígeno en humanos (24). Los riesgos patológicos a los que se expone la persona que consume tabaco sin humo tienen su origen en la exposición acumulada al conjunto de sustancias tóxicas, irritantes y cancerígenas biológicamente disponibles en estos productos; sin embargo, puesto que la toxicidad y la carcinogenicidad son procesos complejos, las distintas sustancias suelen estudiarse por separado. En este anexo se hará hincapié en las consecuencias de la exposición a los metales y metaloides contenidos en los productos de tabaco.

Se han estudiado con más frecuencia las concentraciones de metales tóxicos en el tabaco de fumar que en el tabaco sin humo, por no hablar de la exposición a metales tóxicos debido al consumo de tabaco sin humo, con los posibles riesgos conexos para la salud, que ha sido objeto de muchos menos estudios. Los tejidos epiteliales de la cavidad bucal poseen un potencial muy alto de transferencia proximal, lo que permite la absorción y transferencia a partir de los metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco sin humo al tejido epitelial, como se muestra más abajo en relación con el cadmio. El esófago y el estómago están expuestos a diversos metales que se disuelven en la saliva y se tragan; la exposición sistemática puede deberse a la absorción directa por vía oral o la absorción de la saliva tragada o las partículas del tabaco en el tubo digestivo. La exposición depende de la concentración total de un metal tóxico en el tabaco, la transferencia directa por contacto con la mucosa bucal, los niveles de transferencia de los productos y su solubilidad en la saliva y los fluidos digestivos. Puede pues ocurrir que las estimaciones de los niveles de exposición basadas en la concentración media en muestras de tabaco, extracto o saliva, no representen la cantidad efectiva de esos metales en la cavidad bucal o en el organismo en general.

Algunos autores han examinado las concentraciones de metales tóxicos extraíbles en muestras de saliva humana o artificial expuestas a tabaco sin

humo. Los resultados de los estudios sobre la extracción de metales a partir de saliva artificial indican que se trata de metales tóxicos y cancerígenos, biológicamente disponibles en la cavidad bucal. La saliva artificial utilizada para extraer metales tóxicos del tabaco incluía 0,1 mol/l de tampón fosfato y varios agentes quelantes fuertes (25) o fosfato de calcio saturado, sales inorgánicas, azúcares, enzimas y mucina (26). Rickert et al. (27) mencionan una formulación usada por van Ruth et al. (28), pero no especifican de cuál de las tres formulaciones modelo de saliva artificial (agua destilada, sales inorgánicas en el agua; o sales inorgánicas, mucina y α -amilasa) descritas por van Ruth et al. –diseñadas para procesos de extracción en diversos ensayos de toxicidad, más que para análisis cuantitativos– se trata.

No existe una formulación de saliva estándar para la extracción de sustancias del tabaco. Cuanto más se parece la fórmula a la saliva humana estándar, más significativos serán los resultados en términos biológicos. Si se dispone de tiempo suficiente, se pueden utilizar agentes quelantes fuertes, como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), para extraer numerosos metales tóxicos del tabaco casi cuantitativamente en solución, aunque se sabe poco sobre su eficiencia de extracción a partir de la saliva humana. El agua por sí sola no refleja adecuadamente la saliva; al añadirle sales, se aproxima más a la saliva, pero si se añade fosfato sin proteínas y mucina, es posible que algunos metales queden sin detectar, ya que muchos de ellos coprecipitan como fosfatos insolubles cuando el tabaco se centrifuga o se filtra a partir de la solución. Dado que la mucina y los grupos funcionales de las proteínas pueden quelatar metales, siempre será más representativa una formulación que incluya estos elementos. Ahora bien, pese a que las formulaciones que contengan sales apropiadas, fosfato de calcio saturado o supersaturado y mucina son las que mejor imitan la saliva (26), la dificultad que supone preparar fosfato de calcio saturado o supersaturado y el tiempo que ello requeriría a diario hacen que esta opción sea poco viable para la realización de análisis frecuentes. Una buena solución intermedia podría ser optar por formulaciones que contengan calcio y fosfato al 25% o más por debajo del nivel de saturación, para que pueda haber refrigeración sin precipitación.

Metales tóxicos contenidos en los productos de tabaco para fumar

La corriente principal del humo de cigarrillo inhalado transporta muchas sustancias a través de la boca y la garganta a los pulmones, donde buena parte de las partículas y componentes volátiles son absorbidos o depositados internamente. Muchas de estas sustancias se absorben rápidamente a través de los pulmones, se transfieren con eficiencia al flujo sanguíneo y se distribuyen enseguida a través del sistema circulatorio. Otros constituyentes del

humos, entre ellos entre un 60% y un 80% de las partículas (29), son retenidos, se acumulan en los pulmones, y se dividen gradualmente entre las vías respiratorias pulmonares, el tejido y el sistema circulatorio o linfático.

La mayoría de los iones metálicos y metaloides son relativamente no volátiles a temperatura ambiente. El mercurio es volátil en su forma metálica pura, pero solo unas pocas formas iónicas del mercurio son volátiles a temperaturas inferiores a los 100 °C. La temperatura del tabaco en la punta encendida del cigarrillo puede llegar a superar los 900 °C. El humo inhalado en la boca (humos de la corriente principal) tiene una temperatura aproximada de 30 °C, en tanto que la temperatura del humo lateral que sale de la punta encendida del cigarrillo desciende por debajo de los 100 °C a una distancia de 10 cm (30). Esto quiere decir que la mecha de un cigarrillo tiene una temperatura suficientemente elevada para volatilizar muchos iones metálicos o hacer que estos reaccionen con otras sustancias para formar compuestos y complejos volátiles. En consecuencia, algunos metales podrían estar presentes en la fase gaseosa en forma metálica o compuesta, en tanto que otros podrían condensarse en la fase particulada del humo. Aunque la composición exacta depende de los hábitos de cada fumador, una calada de humo de cigarrillo puede estar compuesta, aproximadamente, en un 70% de aire, en un 17% de especies en fase gaseosa, en un 8% de partículas y en un 5% de componentes varios (31). Para cuando el humo es inhalado o se desprende del cigarrillo en forma de humo lateral, la mayoría de los iones de metal se han condensado con otros materiales, formando partículas de aerosol, que acaparan buena parte de las partículas de aerosol del humo (30).

El humo de los cigarrillos es una importante fuente de exposición a partículas ultrafinas y finas. La mayoría de la masa particulada está conformada por partículas con diámetros de entre 0,1 y 1,3 μm , pertenecientes a la mitad inferior del rango de diámetro de partículas finas (32,33). Aunque la partícula ultrafina del humo de tabaco no es la fracción de partícula con la masa más grande, su pequeño tamaño facilita su absorción por las células; además, es mucho más tóxico y causa más estrés oxidativo por unidad de masa, ya que su relación área de superficie/masa es mayor (34).

La exposición a un metal tóxico o metaloide viene condicionada por la concentración de este en el producto de tabaco. Por tanto, las concentraciones de metales y metaloides en el tabaco son proporcionales a las cantidades transportadas en el humo a partir de productos de combustión (7–9). El análisis de los metales tóxicos en el tabaco es más fácil porque las concentraciones son más elevadas que en el humo y no se requiere una máquina fumadora. Aunque se han publicado muchos estudios sobre los metales presentes en el relleno de tabaco utilizado para los cigarrillos, en la mayoría de los casos apenas se describen los métodos analíticos utilizados y se facilita poca o

ninguna información que permita evaluar la precisión del método; solo en unos pocos se explica cómo debe ser el proceso de calibración, el empleo de normas certificadas o el uso de hojas de tabaco —o de otro cultivo— estándar de referencia, con objeto de garantizar la exactitud y calidad de los datos. Este anexo incluye los estudios más recientes sobre las concentraciones de metal en el tabaco en los que se ha hecho aunque sea un mínimo esfuerzo por demostrar el rigor analítico, con contadas excepciones. No se pretende ofrecer con este estudio una visión exhaustiva o completa de la cuestión que aquí nos ocupa.

Para la mayoría de los estudios publicados sobre las concentraciones de metal en el humo de los cigarrillos, se utilizaron máquinas fumadoras con regímenes de consumo estandarizados, sobre la base de las condiciones previstas en la norma ISO pertinente (volumen de la calada: 35 ml; duración de la calada: 2 segundos; frecuencia de la calada 60 segundos). Solo una pequeña parte de los resultados se han obtenido bajo condiciones de consumo de tabaco intensas (volumen de la calada: 50 ml; duración de la calada: 2 segundos; frecuencia de la calada: 30 segundos, con todos los orificios de ventilación bloqueados).

Una vez que un metal o metaloide es absorbido y transportado al pulmón, su impacto en la salud vendrá determinado en buena parte por la suerte que corra. Algunos metales como el cadmio y el cromo tienden a acumularse y a permanecer predominantemente en el tejido pulmonar durante una larga vida biológica (35), aunque a veces pueden quedar atrapados en la mucosa para luego ser expectorados y tragados. El humo de tabaco ajeno representa una fuente de exposición a sustancias tóxicas para las personas que se encuentran con un fumador en una habitación sin ventilar. También es posible que las personas que se encuentran muy cerca de un fumador, por ejemplo niños pequeños, se vean expuestas a concentraciones bajas de sustancias tóxicas, como el aluminio, el cadmio, el plomo y otros metales, exhaladas en aerosoles húmedos, incluso transcurrido algún tiempo después de fumar (36).

Algunos efectos biológicos y de salud pública atribuibles a los metales

Relación dosis-respuesta

La relación dosis-respuesta es una caracterización matemática del efecto en un organismo de la exposición a una sustancia química, una radiación u otro agente estresante. La caracterización puede realizarse sobre la base de distintos niveles de exposición durante un tiempo determinado. Si el tiempo de exposición es relativamente corto, esta se calificará de “aguda”. Lo que hay que retener es que, a cierto nivel de exposición, la relación dosis-respuesta depende de la duración de la exposición. Si esta es relativamente larga o se

repite con frecuencia, posiblemente se califique de “crónica”. La respuesta biológica a la exposición a un agente estresante depende pues tanto del nivel como del tiempo de exposición. La respuesta a una exposición aguda no tiene por qué ser proporcionalmente igual a la respuesta a una exposición crónica.

A continuación se citan ejemplos de respuestas biológicas a exposiciones, tanto agudas como crónicas, a metales tóxicos a consecuencia del consumo de productos de tabaco y debido a exposiciones en el ámbito laboral. En muchos casos, parece poco probable que una exposición crónica de corta duración y nivel bajo entrañe todas las manifestaciones patológicas propias de una exposición aguda de nivel alto, y menos con la misma intensidad. Por consiguiente, es posible que algunas de las consecuencias de la exposición a los metales analizados a continuación no se deban a una exposición crónica más baja a metales tóxicos presentes en los productos de tabaco. Entre los demás factores que habrá que examinar a la hora de evaluar los efectos de la exposición a metales tóxicos destacan la bioacumulación y la sensibilización. Aunque una única exposición aguda o exposición crónica de bajo nivel no tiene por qué entrañar efectos clínicos, la bioacumulación puede aumentar la respuesta patológica con el paso del tiempo. Varios metales y metaloides descritos a continuación se bioacumulan en el tejido pulmonar y en otros tejidos a consecuencia del consumo de tabaco. Si un tejido se vuelve sensible a un metal, se observará ulteriormente en muchos casos una respuesta biológica, aunque en concentraciones mucho más bajas. Varios de los metales descritos a continuación han demostrado ser potentes sensibilizadores, y algunos de ellos también son bioacumulativos.

Aluminio

Un grupo de expertos convocado por el CIIC encontró evidencia suficiente para confirmar la capacidad cancerígena en humanos de ciertas exposiciones que se dan durante la producción de aluminio (grupo 1), aunque esto no es aplicable a todos los tipos de exposición a este elemento (37). Se han observado casos en que la exposición profesional al aluminio en determinadas formas químicas ha provocado bronquitis crónica, neumoconiosis por aluminio, fibrosis pulmonar y granulomatosis, así como reacciones anafilácticas (38–41). Por otro lado, se ha demostrado en animales de laboratorio que el aluminio puede tener efectos tóxicos en los pulmones, la estructura ósea y el tejido nervioso. En sujetos humanos, la sensibilidad a la toxicidad del aluminio puede depender de la edad, siendo los niños los más vulnerables (42).

Se ha encontrado aluminio en concentraciones considerablemente más altas en el condensado de aire espirado de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que en el de controles sanos no fumadores. Al

comparar a los pacientes con NOP que eran fumadores con ex fumadores y no fumadores, se comprobó que en términos estadísticos las concentraciones de aluminio en el condensado de aire espirado eran significativamente más altas en los primeros (36).

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de aluminio en el tabaco sin humo y en el relleno de tabaco para cigarrillos.

Arsénico

Según la clasificación del CIIC, el arsénico forma parte del grupo 1 (carcinógenos humanos) (52). El arsénico se absorbe muy fácilmente por ingesta oral o inhalación; dependiendo de la vía de exposición puede causar cáncer de pulmón, cáncer de piel, sensibilización cutánea y efectos cardiovasculares. Es difícil correlacionar la exposición al arsénico con los niveles medidos durante la biomonitorización, ya que el arsénico se elimina rápidamente en la sangre, con una vida media de entre 3 y 4 horas. Su excreción por la orina también se efectúa en poco tiempo (53).

En un estudio epidemiológico sobre las lesiones cutáneas provocadas por el arsénico en una zona de Bangladesh donde el arsénico está presente en altas concentraciones en el agua de los pozos, 157 mujeres del grupo de estudio que mascaban tabaco presentaban niveles significativamente más elevados, desde el punto de vista estadístico, de metabolitos de ácido metil-arsónico en la orina que otras 352 mujeres que no consumían tabaco (con un intervalo de confianza del 99%). El nivel medio total de arsénico en orina de las mujeres que mascaban tabaco superaba en 20 $\mu\text{g/l}$ el de las mujeres que no consumían tabaco, aunque la diferencia no era estadísticamente relevante. Los cocientes de posibilidades (*odds ratios*) medios relativos al padecimiento de lesiones cutáneas provocadas por el arsénico en las mujeres que consumían tabaco de mascar en comparación con las mujeres que no lo hacían eran de 3,8 para los casos con ácido urinario metil-arsónico en el tercil más bajo y de 7,3 y 7,5, respectivamente, para los casos con ácido urinario metil-arsónico o arsénico inorgánico en el tercil más alto (54). Aunque la presencia de arsénico en el agua puede considerarse la causa de las lesiones cutáneas, el consumo de productos de tabaco sin humo parece potenciar ese efecto. El arsénico biológicamente disponible de los productos de tabaco no se consideró la única causa del aumento de la incidencia, aunque es posible que el arsénico presente en los productos y otras sustancias tóxicas, contribuyeran a ello. En el estudio en cuestión, el cociente medio de posibilidades en lo referente al padecimiento de lesiones cutáneas en hombres fumadores de cigarrillos (solo dos participantes eran mujeres) era de 4,1 para los que no consumían tabaco en ninguna de sus formas y de 2,3 para los que consumían tabaco de mascar, en comparación con las personas que no consumían tabaco en

Cuadro 1. Concentraciones de metales, con indicación de la proporción extraíble, registradas en el tabaco sin humo (µg/g de tabaco)

Metal	País (referencia)		India (44-46)	Estados Unidos (47)	Estados Unidos (47)	Saliva artificial ^a (26)	Fosfato ^a (25)	DTPA, EDTA o EDDHA ^a (25)
Al	3006-5167	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
As	0,108-0,256	0,143-0,437	0,1-3,5	NR	0,13-0,29	NR	NR	NR
Ba	110-203	NR	NR	NR	38-158	3,1-19 (3%-21%)	NR	NR
Be	NR	NR	NR	NR	0,010-0,038	< 0,003-0,010 (21%-32%)	NR	NR
Cd	1,06-1,11	0,30-1,09	0,1-3,1	0,73-1,58	0,66-1,88	0,302-0,508 (21%-47%)	5%-15%	81%-109%
Co	0,056-0,201	NR	NR	NR	0,26-1,22	0,171-0,739 (30%-65%)	NR	NR
Cr	0,95-1,41	0,71-2,19	5,25-21,9	NR	0,86-3,20	NR	NR	NR
Cu	18,5-27,7	NR	9,02-61,5	NR	NR	NR	24%-39%	23%-54%
Fe	2433-6982	NR	354-3213	NR	NR	NR	NR	NR
Hg	0,007-0,012	NR	0,02-0,11	NR	NR	NR	NR	NR
Mn	121-139							
Ni	NR	0,84-2,05	1,33-13,1	NR	1,39-2,73	0,370-1,153 (30%-46%)	0%-2,5%	15%-64%
Pb	NR	0,23-1,20	1,76-13	0,27-2,96	0,28-0,85	< 0,13-0,153 (8%)	NR	NR

DTPA: ácido dietiltriainopentaaecético; EDTA: ácido etilendiaminotetraacético; DDHA: hexanamida de dihexilio; NR: no registrado

^a Metales extraíbles del tabaco sin humo (µg/g de tabaco)

Cuadro 2. Concentraciones de metales registradas en el tabaco para cigarrillos ($\mu\text{g/g}$ de tabaco)

Metal	País (referencia)					
	Canadá (8)	India (46)	Pakistán (48)	Reino Unido (49)	Estados Unidos (47)	Estados Unidos (47)
Al	NR	NR	431-782	NR	699-1200	NR
As	0,151	NR	0,73-0,86	0,1-0,7	NR	0,250-0,250
Ba	NR	NR	NR	NR	40,7-56,6	68,3-75,1
Be	NR	NR	NR	NR	NR	0,016-0,017
Cd	0,930	0,28-0,87	2,2-4,5	0,5-0,8	NR	NR
Co	NR	NR	NR	NR	< 0,01-0,94	0,348-0,425
Cr	0,353	2,8-5,0	NR	1,3-3,1	NR	0,484-1,27
Cu	NR	9,01-19,2	NR	11,7-16,2	NR	3,49-4,00
Fe	NR	468-1129	NR	293-576	NR	NR
Hg	0,027	NR	NR	NR	NR	0,020-0,021
Mn	NR	NR	NR	NR	155-400	NR
Ni	0,250	7,21-10,2	1,2-2,8	1,1-2,7	NR	1,13-1,18
Pb	0,257	0,79-5,79	1,1-1,6	0,4-0,9	NR	0,604-0,607

ninguna de sus formas. Ambos resultados se consideraron estadísticamente significativos.

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de arsénico en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. En el cuadro 3 se resumen una serie de resultados de análisis sobre las concentraciones de arsénico en las partículas de humo de los cigarrillos obtenidos con el régimen de consumo de tabaco de la ISO y el método intensivo de Health Canada, respectivamente.

Bario

El efecto tóxico más conocido del bario es la hipopotasemia: el bario es un bloqueador de los canales de potasio que impide la salida del potasio intracelular por difusión pasiva. Ingerido por vía oral o inhalado, el bario puede provocar taquicardia, hipertensión y neumoconiosis granulomatosa. El bario es también un irritante químico capaz de provocar lesiones cutáneas, dependiendo de la concentración de exposición (57,58).

En los cuadros 1 y 2 *infra* se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de bario en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. Uno de los estudios en que se utilizó saliva artificial para simular la ingesta por humanos de bario extraíble en tabaco sin humo demostró que el bario era fácil de extraer (26). Aunque, como se puede apreciar en el cuadro 1, la eficiencia de extracción a partir del tabaco sin humo fue baja en algunos casos, la masa neta de bario extraíble de la saliva artificial fue la más alta de todos los metales examinados.

Berilio

El berilio es, según la clasificación del CIIC, un carcinógeno humano perteneciente al grupo 1) (59). Se ha constatado que al entrar en contacto con la piel o ser inhalado, este elemento químico provoca reacciones inflamatorias y de sensibilización. A nivel pulmonar, la exposición continuada al berilio puede causar neumopatías granulomatosas y fibróticas, así como beriliosis, acompañadas de edema intersticial y susceptibles de evolucionar hacia fibropatías crónicas (60).

La concentración de berilio en el tabaco, y por consiguiente en las partículas del humo, es más baja que la de otros metales, por lo que suele situarse en niveles inferiores al límite de detección de los métodos analíticos. Las concentraciones de berilio en el humo del tabaco reseñadas en los estudios científicos pertinentes han sido tabuladas (61); sin embargo, el examen de las referencias originales revela que las concentraciones consignadas se corresponden con los límites de detección de los métodos citados. Es pues difícil determinar la importancia que el berilio contenido en el humo del

Cuadro 3. Concentraciones de metales registrados en el humo de los cigarrillos ($\mu\text{g}/\text{cigarrillo}$)

Metal	Régimen de consumo de tabaco (referencia)				
	Phillip Morris International, régimen ISO (55)	Phillip Morris International, régimen intensivo (55)	Canadá, régimen ISO (8)	Canadá, régimen intensivo (8)	Estados Unidos, régimen ISO (56)
As	< LDD-0,0055	< LDD-0,0145			
Cd	0,0016-0,101	0,0435-0,1971	0,0576	0,1608	0,0138-0,0624
Hg	0,0011-0,0063	0,0042-0,0107	0,0032	0,0065	
Pb	0,0039-0,0392	0,0257-0,0932	0,0167	0,0372	0,0071-0,0289

LDD: límite de detección

tabaco tiene para la salud. En un estudio sobre la sensibilización al berilio y la beriliosis crónica realizado en una fábrica de mecanizado del berilio, se comprobó que 20 de 235 trabajadores con un tiempo promedio ponderado de exposición aérea de entre 0,024 y 0,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ –muy por debajo del límite de exposición profesional fijado en 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ con objeto de prevenir la beriliosis crónica–, presentaban sensibilización al berilio (62). La sensibilización se produce tanto por exposición pulmonar como por exposición cutánea. Una vez que la sensibilización alcanza niveles detectables, la neumopatía obstructiva avanzará en mayor o menor medida dependiendo del grado de exposición (63).

El sulfato de berilio se encuentra en forma ionizada y es insoluble, al igual que el óxido de berilio. El ión berilio en forma poco soluble tiende a acumularse en el pulmón hasta alcanzar un nivel de concentración estable, cuando se alcanza un equilibrio entre sedimentación y eliminación durante exposiciones continuadas. Aproximadamente la mitad de la concentración se elimina rápidamente, sobre todo a través del sistema linfático, mientras que la parte que se elimina con mayor lentitud puede permanecer en los pulmones durante más tiempo y contribuir al riesgo de toxicidad. En uno de los estudios analizados, se comprobó que las ratas hembra expuestas a este elemento químico lo eliminaban con menor eficiencia, y enfermaban y morían antes, que los animales no expuestos (64). Rhoades and Sanders (65) observaron que para eliminar el óxido de berilio del pulmón de una rata hacía falta una vida media de 400 días. La inflamación debida al berilio podría pues representar un factor preocupante para los fumadores o los consumidores de tabaco sin humo.

En los cuadros 1 y 2 *infra* se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de berilio en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos; es de notar, no obstante, que las concentraciones consignadas

en las referencias originales se corresponden con los límites de detección para los métodos citados (61). Los ensayos de extracción del berilio contenido en el tabaco mediante el uso de saliva artificial solo permitieron determinar el nivel de concentración de berilio extraíble para una única marca de rapé húmedo y tres muestras de tabaco en hoja para mascar vendido en los Estados Unidos. Las otras cuatro contenían menos de 0,003 µg/g de berilio extraíble (el límite de detección; 26). La eficiencia de la extracción fue mayor en el caso del berilio que en el del bario.

Cadmio

El cadmio es, según la clasificación del CIIC, un carcinógeno humano perteneciente al grupo 1 (59). Es muy tóxico para los riñones y los huesos, así como para los sistemas nervioso, respiratorio y circulatorio (66); su acumulación en el cristalino se asocia al padecimiento de cataratas (67-69). El aumento de los niveles de cadmio en sangre está muy estrechamente asociado al incremento de la prevalencia de la arteriopatía periférica (70). De entre los metales tóxicos y cancerígenos contenidos en el tabaco, el cadmio forma parte de los que presentan los niveles de concentración más elevados. Una vez absorbido, su excreción es un proceso lento, con una vida media biológica de entre 13,6 y 23,5 años (71); además, tiende a bioacumularse con el paso del tiempo (72). Todo esto hace que el cadmio figure entre los metales presentes en el tabaco que más comúnmente se estudian (22,73-76).

El cadmio rivaliza con el cinc por puntos de fijación biológica. La relación cadmio-cinc en suero y tejido prostático siempre fue menor en hombres sanos y hombres con hipertrofia prostática benigna que en hombres con cáncer de próstata (77). Kazi et al. (78) constataron un nivel de concentración de cadmio significativamente más elevado en términos estadísticos en la sangre y el cabello, así como una concentración menor de cinc (con un intervalo de confianza del 99,9%) en hombres con cáncer de la boca que en los “referentes”. Constataron, además, que el nivel de concentración de cadmio en la sangre y el cabello era mayor en los consumidores de tabaco de mascar con nuez de areca o mascada de betel que en los que no consumían tabaco de mascar. Lo mismo se aplicaba también a los consumidores de tabaco, en los que la relación cadmio/cinc era aún más alta. La exposición al humo del tabaco se asocia a un nivel elevado de exposición al cadmio, que queda reflejado en concentraciones elevadas de cadmio en la orina (72).

Se ha observado que existe una correlación entre: el incremento de la concentración de cadmio en la orina y la periodontitis (79); la exposición al cadmio, el tabaquismo y el cáncer de páncreas (80); y la exposición al cadmio, el historial de tabaquismo y la diabetes (81). También se ha establecido que existe una relación entre el aumento de los niveles de cadmio en el tejido

pulmonar y el historial de tabaquismo, lo que demuestra que el cadmio de alguna forma llega hasta el pulmón (35). En cuatro de los cinco lóbulos pulmonares las concentraciones de cadmio en el tejido pulmonar fueron significativamente más elevadas desde el punto de vista estadístico en los fumadores que en los no fumadores; en el quinto lóbulo la concentración media de cadmio también fue mayor en los fumadores que los no fumadores, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (82). La presencia de niveles elevados de cadmio en la grasa corporal (83), la sangre (84-86), la orina (72,84,87) y el líquido amniótico (85,88) se suelen atribuir al consumo de tabaco o a la exposición al humo ajeno, lo que indica una absorción sistémica a través de los pulmones.

Se ha demostrado que la exposición pulmonar a los compuestos de cadmio nebulizados provoca enfisema (89). También se ha comprobado que las concentraciones de cadmio son mayores en el condensado de aire espirado de personas con EPOC que en los controles sanos no fumadores; de igual modo, los niveles de concentración son más elevados en los controles fumadores actuales que en los controles no fumadores. Al comparar a los pacientes con EPOC que eran fumadores con los ex fumadores y no fumadores, se confirmó que en el caso de los primeros las concentraciones de cadmio en el condensado de aire espirado eran significativamente más elevadas desde el punto de vista estadístico. Existe una correlación positiva entre la concentración de cadmio en el aliento exhalado concentrado y el consumo de tabaco en paquetes-año (36).

En los cuadros 1 y 2 *infra* se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de cadmio en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. Uno de los estudios en el que se utilizó saliva artificial para simular la ingesta por humanos de cadmio extraíble en tabaco sin humo demostró que el cadmio era fácil de extraer. Los resultados, con indicación de la eficiencia de extracción, se reflejan en el cuadro 1. Este último también incluye los valores de eficiencia de extracción determinados por Maier et al. (25), que utilizaron tampón fosfato o 0,001 mol/l de dihexil hexanamida (DHHA), EDTA y DTPA, todos ellos agentes quelantes, en tampón fosfato. En el cuadro 3 se resumen una serie de resultados de análisis de las concentraciones de cadmio en las partículas de humo del tabaco obtenidos con el régimen de consumo de tabaco de la ISO y el método intensivo de Health Canada.

La normalización de las concentraciones de cadmio en el humo de los cigarrillos estadounidenses en función del contenido de alquitrán eliminó toda diferencia estadísticamente significativa entre las categorías de emisión de humo (56). Las diferencias de emisión pueden atribuirse, por consiguiente, a diferencias en el grado de ventilación de los filtros. Al medir los niveles

de cadmio transportado a través de las partículas de humo en 21 falsificaciones de dos conocidas marcas estadounidenses decomisadas en 2003, con arreglo a seis parámetros nominales y longitudinales de emisión de humo, se comprobó que eran entre 2,0 y 6,5 veces superiores a los niveles de las marcas auténticas adquiridas ese mismo año; todas las diferencias eran estadísticamente significativas (90). Stephens et al. (91) observaron con respecto al tabaco de cigarrillos falsificados decomisados en el Reino Unido que las concentraciones de cadmio eran significativamente más elevadas que en el tabaco de las marcas auténticas.

Cromo

El cromo (VI) es un carcinógeno humano del grupo 1, según la clasificación del CIIC (59). También causa dermatitis alérgica, oral y cutánea, y sensibilización pulmonar (92-97). Dado que se encuentra tanto en el humo del cigarrillo como en la ceniza (98), no está claro si todo el cromo (VI) se forma durante la combustión o si parte de él ya se halla en el tabaco de resultados de su absorción a través del suelo.

Aunque el cromo (III) es necesario desde el punto de vista nutricional en concentraciones bajas, algunos estudios indican que una exposición elevada también podría causar sensibilización alérgica por contacto (95). Sógor et al. (98) encontraron cromo (VI) en la ceniza de los cigarrillos y descubrieron que el cromo (III) se oxida cuantitativamente a cromo (VI) cuando se incinera en un horno de mufla a 800 °C, aunque la digestión en ácido lo reduce a cromo (III). Se comprobó que la mayor parte del cromo (VI) se encontraba en la ceniza. Aunque se suele dar por hecho que el cromo presente en el tabaco se halla en su mayoría en el estado de oxidación (III) (98), no hay que perder de vista que los óxidos de manganeso oxidan el cromo (III) a cromo (VI), ya sea en el suelo o en solución (99). Dado que el manganeso, en uno o más estados de oxidación, es transportado a través de las partículas de humo, también podría encontrarse, en ciertas cantidades, en la saliva, en gotitas de partículas de humo y en superficies húmedas de los pulmones.

Se ha constatado que existe una correlación entre la acumulación del cromo en el tejido pulmonar y el historial de tabaquismo y que de alguna forma el cromo consigue llegar hasta el pulmón (35). Las concentraciones de cromo en el tejido extraído de pulmones de fumadores fueron significativamente más elevadas que en los no fumadores, y ello en los cinco lóbulos (82). No está claro, sin embargo, en qué proporciones se acumulan el cromo (III) y el cromo (VI). Los estudios realizados hasta la fecha se han basado en análisis por diferencia, lo que aporta cierta confianza en cuanto a que los resultados efectivamente confirman la formación de cromo (VI) y la posibilidad de que

sea transportado a través de partículas de humo. La derivación de un resultado a partir de las diferencias entre análisis de componentes separados o los resultados de procedimientos analíticos independientes, se utiliza a menudo como sustituto cuando no se dispone de un método de medición directa. La presencia de cromo en el humo del tabaco es un factor preocupante para la salud, aunque hoy por hoy es difícil determinar de forma exhaustiva los efectos de la exposición oral, pulmonar y sistémica, debido a la insuficiente caracterización del estado de oxidación del cromo.

En los cuadros 1 y 2 *infra* se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de cromo en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos.

Cobre

El cobre es necesario en bajas concentraciones desde el punto de vista nutricional. Si se inhala, irrita el tracto respiratorio y provoca la migración de macrófagos alveolares; eosinofilia; la formación de histiocitos y granulomas no caseificantes que contienen inclusiones de cobre; fibrosis pulmonar; y la formación de nódulos fibrohistiocitarios similares a los que pueden encontrarse en los casos de silicosis debidos a elevados niveles de exposición industrial por inhalación (100). El cobre es un metal con actividad de oxido-reductora, al igual que el hierro. El hierro presenta concentraciones más altas en el tabaco que el cobre y es objeto de estudios en que se examina la importancia de la actividad oxido-reductora, pero no así el cobre.

Se han observado concentraciones significativamente más bajas de cobre en el condensado de aire espirado de personas con EPOC que en controles sanos no fumadores (36); al mismo tiempo, las concentraciones halladas en la sangre de fumadores eran significativamente más altas, desde el punto de vista estadístico, que las encontradas en la sangre de no fumadores (101).

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de cobre en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. En el cuadro 1 también se indican los valores de eficiencia de extracción obtenidos con tampón fosfato o 0,001 mol/l de los agentes quelantes dihexil hexanamida (DHHA), EDTA y DTPA en tampón fosfato.

Hierro

El hierro es necesario en concentraciones bajas desde el punto de vista nutricional; sin embargo, es sabido que cataliza la generación de radicales altamente reactivos del oxhidrilo a partir del ión superóxido y el peróxido de hidrógeno por medio de la reacción de Fenton en dos etapas (102). Como consecuencia, el hierro inhalado contribuye a que se produzcan lesiones pulmonares causadas por radicales libres.

Thompson et al. (103) observaron que los niveles de almacenamiento intracelular de hierro en las muestras de lavado bronquial y alveolar eran mucho más elevados en los fumadores asintomáticos y fumadores con bronquitis crónica que en los no fumadores pertenecientes al grupo de estudio. De modo análogo, la concentración extracelular de hierro en las muestras de lavado alveolar también fue más elevada en las personas con bronquitis crónica que en los no fumadores. Los macrófagos alveolares intervienen para reducir el depósito de hierro en el pulmón, mediante la captación de hierro libre extracelular y el secuestro de hierro (III) unido a la ferritina y, en menor medida, a la transferrina. Al aumentar el depósito intracelular de hierro, se produce una precipitación intracelular de la ferritina saturada de hierro, en forma de hemosiderina. Wesselius, Nelson y Skikne (104) demostraron que los macrófagos alveolares con acumulación de hierro liberaban mayores concentraciones de hierro y ferritina soluble *in vitro* en los fumadores moderados y fumadores empedernidos que en los no fumadores. Moreno et al. (105) revelaron la importancia fisiológica de la liberación de hierro y ferritina por medio de los macrófagos alveolares, demostrando que los extractos acuosos del humo de los cigarrillos podían reducir el hierro (III) y causar su liberación a partir de la ferritina. Se comprobó asimismo que la adición de superóxido dismutasa hacía aumentar la tasa de liberación de hierro. Boyer, Clarke y LaRoche (106) modelizaron los efectos de compuestos aromáticos policíclicos hidroxilados contenidos en el humo de los cigarrillos y descubrieron que los compuestos fenólicos de plantas da lugar a la reducción y la liberación de hierro ferritina. Ghio et al. (107) descubrieron que las concentraciones de hierro, ferritina, ferritina sérica y hierro no hemo en el pulmón y el hígado de las ratas utilizadas para su ensayo aumentaron después de exponer a estas al humo de cigarrillos. Se han hallado concentraciones de hierro significativamente menores, desde el punto de vista estadístico, en el condensado de aire espirado de personas con EPOC que en los controles sanos no fumadores (36), si bien Padmavathi et al. (108) han encontrado concentraciones de hierro significativamente mayores, desde el punto de vista estadístico, en el suero de fumadores de larga duración que en suero de no fumadores, lo que coincide con los hallazgos en ratas y humanos obtenidos por Ghio et al. (107). Los estudios en cuestión demuestran que la potenciación de la reacción química de oxido-reducción contribuye al estrés oxidativo y al daño pulmonar provocado por el tabaco. Se ha comprobado asimismo que la presencia de trazas de hierro en partículas aumenta la respuesta inflamatoria pulmonar al sílice (109-112).

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de concentraciones de hierro en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos.

Plomo

Dentro de la clasificación del CIIC, el plomo forma parte del grupo 2a) y es calificado por tanto como probable carcinógeno humano (113). Por otra parte, tiene un poder neurotóxico muy elevado; aun a niveles de exposición bajos, es asociado a complicaciones prenatales neurológicas y otros problemas de desarrollo. Incluso en adultos, las concentraciones de plomo en sangre consideradas aceptablemente bajas ($< 10 \mu\text{g}/\text{dl}$) se han asociado a un aumento de la presión arterial sistémica y una reducción de la tasa de filtración glomerular (114). El plomo se va acumulando en los huesos a lo largo de la vida. Aunque las concentraciones de plomo en los huesos están más estrechamente relacionadas con los efectos patológicos de este metal, se dispone de pocos resultados al respecto, ya que obtener muestras óseas supone un proceso más invasivo que obtener muestras de sangre u orina.

En cuatro de los cinco lóbulos pulmonares las concentraciones de plomo en los tejidos fueron significativamente más elevadas, desde el punto de vista estadístico, en los fumadores que en los no fumadores; aunque en el quinto lóbulo la concentración media de plomo también fue más alta en los fumadores que en los no fumadores, la diferencia no fue estadísticamente significativa (82). La acumulación de plomo en la sangre y en el líquido amniótico de la mujer (85), así como en la sangre del cordón umbilical del recién nacido (115,116), se ha asociado al consumo de tabaco, y la presencia de elevados niveles de plomo en sangre entre niños estadounidenses, a la exposición al humo ajeno (117).

Se ha observado que la concentración de plomo es mayor en el condensado de aire espirado de personas con EPOC que en el de controles sanos no fumadores; de igual modo, los niveles de concentración son más elevados en los fumadores normales actuales que en los controles no fumadores. Al comparar a los pacientes con EPOC que eran fumadores con los ex fumadores y los no fumadores, se confirmó que en el caso de los primeros las concentraciones de plomo en el condensado de aire espirado eran significativamente más elevadas desde el punto de vista estadístico (36).

La normalización de las concentraciones de plomo en el humo de los cigarrillos estadounidenses en función del contenido de alquitrán eliminó toda diferencia estadísticamente significativa entre las categorías de emisión de humo; por otro lado, aunque las diferencias entre las categorías de emisión de humo de cigarrillos de sabor intenso y cigarrillos ultra ligeros seguían siendo significativas al normalizarse las concentraciones de plomo en las partículas de humo en función del contenido de nicotina, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas para las categorías “sabor intenso” y “ultra ligero” o “ligero” y “ultra ligero”. Al comparar las concentraciones de plomo en variedades idénticas adquiridas en 2004 no se apreciaron, salvo

en una excepción, diferencias estadísticamente significativas con respecto a variedades comparables adquiridas en 2002 (56). La medición de los niveles de plomo contenido en las partículas de humo en 21 falsificaciones de dos conocidas marcas estadounidenses decomisadas en 2003, con arreglo a seis parámetros nominales y longitudinales de emisión de humo, reveló que eran entre 3,0 y 13,5 veces superiores a los niveles de las marcas auténticas adquiridas ese mismo año; todas las diferencias eran estadísticamente significativas (90). Stephens et al. (91) observaron con respecto al tabaco de cigarrillos falsificados decomisados en el Reino Unido que las concentraciones de plomo eran significativamente más elevadas que en las marcas auténticas correspondientes

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de concentraciones de plomo en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. Uno de los estudios en que se utilizó saliva artificial para simular la ingesta por humanos de plomo extraíble en tabaco sin humo demostró que el plomo no era fácil de extraer (26). Los resultados, incluidos los valores de eficiencia de extracción, figuran en el cuadro 1. En el cuadro 3 se resumen una serie de resultados de análisis sobre las concentraciones de plomo en las partículas de humo de los cigarrillos obtenidos, respectivamente, con el régimen de consumo de tabaco de la ISO y el método intensivo de Health Canada.

Manganeso

Aunque el manganeso es necesario en bajas concentraciones desde el punto de vista nutricional, tiene efectos neurotóxicos en concentraciones altas. Los síntomas de neurotoxicidad pueden pasar desapercibidos en un primer momento, aunque se vuelven clínicamente detectables en caso de exposición prolongada (118). Leikauff (119) remite a diversos informes de la Agencia para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos en los que se manifiesta la sospecha de que los compuestos de manganeso provocan asma o la agravan.

Los estados de oxidación del manganeso más comunes son los estados +2, +3, +4, +6 y +7 (manganeso (II), (III), (IV), (VI) y (VII)), aunque también puede estar en su estado de oxidación +5 si hay una desproporción con los estados +4 y +6. El manganeso (II) es el estado de oxidación más estable (120) y uno de los estados que intervienen en el ciclo de óxido-reducción Mn (III)-Mn (II) del manganeso como cofactor de metaloenzimas, como la superóxido dismutasa humana. Se han encontrado complejos de manganeso (II) en el tabaco (121). Aunque el manganeso (II) suele presentar concentraciones más elevadas que otros metales, a menudo tiene menos relevancia dentro de los estudios sobre los productos de tabaco debido a que es difícil de analizar. El manganeso (IV) es menos común en los sistemas biológicos,

aunque se da en formas complejadas, como proteínas del fotosistema II (122) y algunos sistemas bacterianos en los que el manganeso es sometido a un proceso de oxidación enzimática (123,124). Los estados de oxidación (III) y (IV) generalmente son más tóxicos, al igual que otros estados de oxidación más elevados en formas no complejadas. Los estados de oxidación (III), (IV), (V), (VI) y (VII) del manganeso tienen un fuerte poder oxidante: en el suelo, el manganeso oxida el óxido de cromo (III) a cromo (VI) (99). Es necesario llevar a cabo más estudios para aclarar las complejas relaciones entre el tabaco, la oxidación y el metabolismo del manganeso en el humo del tabaco, la circulación, la absorción cerebral y los efectos neurológicos.

Matusch et al. (125) demostraron en ensayos realizados con ratones normales que el manganeso se concentra en el hipotálamo medio, el núcleo rojo, el núcleo oculomotor accesorio y la sustancia negra del cerebro. Reaney et al. (126) por su parte demostraron en ensayos realizados con ratas que el manganeso (II) se acumulaba en el conjunto del cerebro, si bien Gómez et al. (127) constataron que las concentraciones de manganeso descendían en todo el cerebro conforme aumentaba el tiempo de exposición a concentraciones de aluminio muy elevadas. El humo de los cigarrillos transporta tanto partículas de aluminio como de manganeso; Uz et al. (128) constataron que el nivel de manganeso sérico era generalmente más bajo en los fumadores que en los no fumadores. Dada la escasa caracterización de la relación entre el consumo de productos de tabaco, las concentraciones circulantes de manganeso y las posibles interacciones entre el manganeso y otros metales en lo que respecta a la neurotoxicidad, habrá que realizar investigaciones adicionales en esta esfera.

Bast-Pettersen y Ellingsen (129), en un estudio bien diseñado en líneas generales, observaron un incremento de los temblores entre los fumadores expuestos al manganeso por motivos profesionales en comparación con los no fumadores, y lograron diferenciar clínicamente el temblor atribuible únicamente al manganeso del llamado temblor del fumador.

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de manganeso en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos.

Mercurio

El mercurio generalmente no se considera un carcinógeno, aunque es altamente tóxico para los sistemas reproductivo y nervioso en sus formas metálicas, orgánicas e inorgánicas (6,130). El mercurio presente en las amalgamas dentales se asocia a la sensibilización y, en algunos casos, a lesiones liquenoides en la cavidad bucal (131,132). El mercurio metálico y los compuestos de mercurio se incluyeron en una lista de 33 contaminantes del aire preocupantes

por su toxicidad y su acción irritante sobre el aparato respiratorio capaces de agravar el asma (119).

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de mercurio en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. En el cuadro 3 se resumen una serie de resultados de análisis de las concentraciones de mercurio en las partículas de humo de los cigarrillos obtenidos con el régimen de consumo de tabaco de la ISO y el método intensivo de Health Canada.

Níquel y cobalto

Tanto el cobalto como el níquel son necesarios en concentraciones bajas desde el punto de vista nutricional, pero según la clasificación del CIIC, el níquel es un carcinógeno humano (grupo 1) (133) y el cobalto, un posible carcinógeno humano (grupo 2B) (134,135). Los dos metales se examinan conjuntamente porque, aunque el cobalto no se considera un cancerígeno tan potente como el níquel y generalmente no está presente en el tabaco en concentraciones tan altas como aquel, ambos provocan sensibilización inmunológica, por ejemplo sensibilización cutánea y oral por contacto, dermatitis por contacto, inflamación pulmonar, neumoconiosis y asma (93,96,97,136-138). Una vez que una persona está sensibilizada a uno de estos metales, se observa a menudo una sensibilización inmunológica cruzada con respecto al otro metal, puesto que ambos comparten una vía de activación de la inflamación del endotelio (136,139-141). Aunque el lipopolisacárido es el ligando natural del receptor de tipo Toll 4, que interviene en la respuesta inflamatoria, el níquel (II) activa directamente cascadas de señales proinflamatorias vinculándose a este receptor (142). Dolovich, Evans y Nieboer (143) identificaron un mecanismo adicional por el cual se produce una inflamación causada por la sensibilización al níquel: la albúmina sérica humana se une al ligando de cobre, lo que produce una sensibilización al complejo metal-proteína resultante. El cobalto podría entrar a competir en el proceso de unión del níquel a la albúmina sérica y al complejo anticuerpo.

Las concentraciones de níquel observadas en los tejidos de los cinco lóbulos pulmonares fueron significativamente más elevadas en los fumadores que en los no fumadores (82). Se hallaron concentraciones de níquel significativamente más altas en muestras de placenta de fumadoras que en muestras de placenta de no fumadoras (88), indicio de una probable absorción sistémica a través de los pulmones.

En los cuadros 1 y 2 se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de concentraciones de cobalto y níquel en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos. Uno de los estudios en que se utilizó saliva artificial para simular la ingesta por humanos de cobalto y níquel extraíble en tabaco sin

humo demostró que ambos eran fáciles de extraer (26). En el cuadro 1 también se indican los valores de eficiencia de extracción obtenidos con tampón fosfato o 0,001 mol/l de los agentes quelantes dihexil hexanamida (DHHA), EDTA y DTPA en tampón fosfato.

Polonio-210 y plomo-210

Se ha demostrado que el humo del tabaco puede contener polonio (144,145). Los cálculos de Desideri et al. (146) basados en una retención mínima, por medio del filtro, del polonio-210 y plomo-210 presentes en el humo de los cigarrillos, sugieren que el acto de fumar puede contribuir en una proporción importante a la dosis total resultante de una exposición evitable a la radioactividad natural.

El polonio-210 y el plomo-210, derivados radiactivos del radón, pertenecen al grupo 1 de carcinógenos humanos, según la clasificación del CIIC (147). El polonio-210 es el único isótopo de polonio descendiente del radón con una vida media superior a 1 segundo (138 días). El plomo-210, ante todo un emisor de radiación beta, es el único isótopo de plomo descendiente del radón con una vida media superior a 11 horas (22,26 días). En otras palabras, estos isótopos son los únicos isótopos radiactivos de polonio y plomo que pueden ser razonablemente estudiados dentro del tabaco o el humo. La radiación alfa emitida por el polonio-210 está formada por partículas de muy alta energía, por lo que, una vez absorbida, puede tener efectos ionizadores y mutágenos en los tejidos epiteliales, pulmonares y de otro tipo. El polonio-210 acapara, por consiguiente, la mayor parte de las amenazas para la salud asociadas a la exposición al radón y sus derivados. Aunque el polonio-210 y el plomo-210 están presentes en el humo del tabaco en concentraciones bajas, representan un problema sanitario grave (147,148).

En el [cuadro 4](#) se resumen una serie de resultados obtenidos de análisis de las concentraciones de polonio-210 y plomo-210, así como las concentraciones extraíbles del tabaco sin humo en saliva humana. Los cálculos de exposición basados en las emisiones de polonio-210 y plomo-210 en el humo de cigarrillos chinos revelaron que el consumo de cigarrillos representa para los fumadores la principal fuente de exposición a estos metales radiactivos.

Silicio

Las plantas absorben el silicio del suelo en su forma biodisponible, generalmente caolín (silicato de aluminio). El caolín se acumula en las plantas vasculares y parece desempeñar funciones estructurales y de resistencia al estrés en la fisiología vegetal (154). La concentración de silicato en las plantas es superior a su solubilidad, por lo que se forman “fitolitos” biógenos (155) que son, en su mayor parte, polímeros de sílice (SiO₂).

Cuadro 4. Concentraciones de polonio-210 y plomo-210, en mBq por gramo de tabaco, y niveles de actividad registrados en el tabaco sin humo y el tabaco para cigarrillos

Producto de tabaco	País (referencia)						
	Estados Unidos (47)	Estados Unidos (47)	Brasil (150)	Grecia (152)	Grecia (152)	Italia (146)	China (153)
Tabaco sin humo							
Polonio-210	5,9-24	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Plomo-210	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Extraíble en saliva							
Polonio-210	NR	8,7-13,9	NR	NR	NR	NR	NR
Plomo-210	NR	8,6-13,6	NR	NR	NR	NR	NR
Tabaco para cigarrillos							
Polonio-210	NR	NR	10,9-27,4	NR	3,6-17,0	6,84-17,49	18-29
Plomo-210	NR	NR	11,9-30,2	6,3-18,2	7,3-16,7	NR	17-24
Presencia en el humo (mBq/cigarrillo)							
Polonio-210	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3,0
Plomo-210	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1,85

NR: no registrado

La sílice cristalina inhalada en forma de cuarzo o cristobalita (variedades del SiO_2) está clasificada por el CIIC como carcinógeno humano del grupo 1 (156). Con el humo del tabaco se inhalan los silicatos que contiene (en forma de silicato de aluminio) y partículas de sílice. En los pulmones de los fumadores se encuentran altas concentraciones de partículas de silicato de aluminio (157). En el lavado broncoalveolar de un paciente con neumopatía, Lynn et al. (158) detectaron 10^{11} macrófagos negros con lisosomas muy visibles que contenían carbono amorfo, partículas densas y redondeadas y cristales aciculares de silicato de aluminio, para los que no encontraron otro origen que el tabaquismo. Choux et al. (159) describieron las numerosas partículas de silicato presentes en los macrófagos alveolares de un paciente con fibrosis pulmonar por tabaquismo como inclusiones filamentosas, aciculares o laminares de 0,2-2 μm , compuestas principalmente de aluminio y silicio, elementos constituyentes de la caolinita. También se encontró hierro y azufre. Brody y Craighead (160) observaron que las “inclusiones del fumador” presentes en los lisosomas de macrófagos y linfocitos intersticiales y alveolares correspondían predominantemente a silicato de aluminio con estructuras laminares, y señalaron su posible participación en la fibrosis pulmonar. Heckman y Lehman (161) comprobaron que en las ratas las células del epitelio pulmonar expuestas durante un periodo prolongado al humo del tabaco contenían inclusiones citoplasmáticas alargadas. Los macrófagos presentaban inclusiones similares, pero más largas, compuestas de silicio, aluminio, fósforo, hierro y azufre. Así pues, los silicatos metálicos figuran entre los principales constituyentes de las partículas que se depositan en los pulmones de los fumadores. Como se ha mencionado antes, la presencia de restos de hierro incrementa la respuesta inflamatoria pulmonar a la sílice (109-112). Los no fumadores también pueden verse expuestos a la sílice ambiental pero en mucho menor grado, salvo en caso de exposición laboral a altas concentraciones (162).

Con muchos instrumentos resulta difícil analizar el silicio presente en el tabaco o en el humo. Rhoades y White (163) detectaron concentraciones de $< 0,07$ - $0,39 \mu\text{g}$ de silicio por cigarrillo en las partículas del humo de tres tipos distintos de cigarrillo: el 1R4F, de referencia, y un cigarrillo “ligero” y uno “ultraligero” fumados en condiciones “extremas”.

Possible participación de los metales en la inflamación bucal tras el consumo de tabaco sin humo

La exposición por consumo de tabaco a algunos de los metales mencionados no solo resulta cancerígena, sino que produce otros efectos perjudiciales para la salud. Como ya se ha indicado, el berilio, el cromo, el cobalto, el mercurio y el níquel provocan sensibilización, que da lugar a inflamación alérgica por contacto. La exposición oral a algunos metales también puede afectar a la

salud. En concreto, se ha observado que la sensibilización oral al cobalto, el níquel, el mercurio y otros metales presentes en materiales dentales causa estomatitis alérgica de contacto, artralgias, positividad en pruebas epicutáneas de alergia a los metales y otras manifestaciones sistémicas en algunas personas (132). Amini et al. (164) comprobaron que los pacientes con aparatos fijos de ortodoncia presentaban mayores concentraciones de níquel en las células de la mucosa bucal que los que no portaban dichos aparatos y que la diferencia era estadísticamente significativa. Sus resultados indican que la exposición oral al níquel no es solo superficial, sino que las células de la mucosa absorben el níquel de la saliva.

En muestras de sangre y cabello de varones con cáncer de boca, Kazi et al. (78) detectaron mayores concentraciones de cadmio y menores concentraciones de cinc que en los controles, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Además, los consumidores de tabaco de mascar con nuez de areca o betel presentaban mayores concentraciones de cadmio y menores concentraciones de cinc en la sangre y el cabello que los no consumidores. En otro estudio se obtuvieron resultados semejantes en mujeres con cáncer de boca (167). Estos estudios indican que la elevada relación cadmio/cinc en la sangre y el cabello de los consumidores de tabaco sin humo es consecuencia de la absorción bucal o gastrointestinal del cadmio presente en estos productos. Asimismo, ponen de manifiesto el riesgo que entraña para la salud la absorción acumulativa de un metal cancerígeno presente en el tabaco sin humo o en el humo del tabaco, mientras que una sola exposición (planteada en ocasiones como una forma de minimizar los riesgos para la salud) conlleva probablemente un riesgo mínimo.

Alguna combinación de irritantes, toxinas y alérgenos presentes en el tabaco sin humo produce la inflamación por contacto que se observa como consecuencia de su consumo. La cavidad bucal está recubierta por una mucosa muy vascularizada, que en algunas zonas es particularmente sensible a sustancias irritantes que pueden penetrar fácilmente en el tejido (166). La sensibilización a metales o la toxicidad resultante de la exposición a metales que son extraídos del tabaco por la saliva y se mantienen en contacto con los tejidos bucales podrían contribuir notablemente a la hiperqueratosis, la leucoplasia, la eritroplasia y otras lesiones inflamatorias bucales originadas por el consumo de tabaco sin humo, ya que las lesiones causadas solo por metales son semejantes a las que provocan estos productos. Otra prueba que sustenta esta posibilidad es la alteración que experimentan la concentración y la distribución de metalotioneína en la mucosa bucal cuando se desarrolla la displasia típica de la leucoplasia. En la mucosa bucal no displásica, las concentraciones celulares de metalotioneína y su distribución celular e intracelular, de la capa superficial a la basal, son notablemente diferentes a las que se observan en presencia de la displasia moderada que caracteriza a la leucoplasia (167).

Al inflamarse, la mucosa bucal parece protegerse a sí misma contra la unión de metales tóxicos a la metalotioneína. Feron et al. (168) y Mueller (169) señalaron el riesgo de carcinogénesis por inflamación crónica de diversos tejidos epiteliales y mucosos, con independencia de su causa (irritación, alergia u otras). Así pues, el consumo de tabaco sin humo produce inflamación bucal crónica como consecuencia de la exposición aguda o crónica a metales, solos o asociados a otros componentes.

Tabaquismo, metales, inflamación y sensibilización

Geiser et al. (170) expusieron un pulmón de rata a 4-5 µg de partículas ultrafinas (< 0,1 µm) e insolubles de óxido de titanio y observaron que estas se distribuían ampliamente por la luz de las vías respiratorias y los alvéolos, en todos los compartimentos tisulares y células y en el interior de los capilares. Según sus conclusiones, las partículas ultrafinas no se absorbían mediante procesos endocíticos sino por difusión. Sin embargo, Ferin y Oberdörster (171) concluyeron que las partículas que no fagocitan los macrófagos alveolares son captadas mediante endocitosis por las células del epitelio alveolar. Estos autores observaron que el aumento del número de partículas (fundamentalmente en situaciones de sobrecarga de estas) o de su tamaño favorecía su incorporación al intersticio pulmonar, con la consiguiente inflamación. Por lo tanto, la cantidad y el tamaño de las partículas (además de su composición, como se verá más adelante) pueden influir en cierta medida en el mecanismo de respuesta y eliminación. Como se ha indicado antes, cuanto menor es el tamaño de las partículas, mayor es su capacidad de estrés oxidativo por unidad de masa, dada la mayor relación superficie/masa de las partículas ultrafinas y su mayor captación y translocación por parte de las células epiteliales (34).

Existen sólidas pruebas bioquímicas y anatomopatológicas de que la exposición a las partículas presentes en el humo del tabaco provoca sensibilización e inflamación de las vías respiratorias, incluida la inflamación atópica. Asimismo, cada vez son más los datos que respaldan la relación entre la exposición a la corriente principal de humo o al humo colateral y las enfermedades resultantes del daño oxidativo y la inflamación, ya sea directamente, por la acción de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, eosinófilos y basófilos, o como respuesta inmunitaria humoral a la sensibilización.

Rumold et al. (174) estudiaron la sensibilización de ratones de baja respuesta inmunitaria (C57BL/6) expuestos a ovoalbúmina nebulizada, con o sin inhalación simultánea de humo colateral. La exposición al humo colateral inducía sensibilización a la ovoalbúmina, como indicaba la inmunoglobulina E específica del antígeno, pero no se detectó sensibilización en ratones expuestos únicamente a ovoalbúmina. Tras la reexposición aumentaron

significativamente las concentraciones de las citocinas proinflamatorias GM-CSF e IL-2 en las muestras de lavado broncoalveolar, incluso en ratones expuestos solo a humo colateral.

En un estudio con 70 participantes, Goel et al. (175) comprobaron que las concentraciones séricas de inmunoglobulina E eran significativamente mayores en los fumadores que en los ex fumadores y no fumadores. No se apreciaban diferencias significativas entre las cifras de eosinófilos de fumadores y ex fumadores, pero en ambos casos eran significativamente mayores que las de los no fumadores. Fumadores y ex fumadores presentaban una obstrucción de las vías respiratorias significativamente mayor que los no fumadores, que no mostraban una obstrucción importante. En los ex fumadores, la obstrucción de las vías aéreas era significativamente mayor que en los fumadores.

Gilmour et al. (176) observaron que la exposición intratraqueal de ratas a cenizas volantes residuales de derivados del petróleo o de metales en él contenidos (níquel y vanadio) provocaba una inflamación pulmonar considerable (con elevación de las concentraciones de proteínas y TNF- α y migración de monocitos y granulocitos) y contribuía a la sensibilización a ácaros del polvo doméstico, con producción de inmunoglobulina E. Por otra parte, Lambert et al. (177) comprobaron que el aumento de la sensibilización se debía a los componentes metálicos solubles de las partículas. Concretamente, el número de eosinófilos del lavado broncoalveolar se incrementaba en respuesta a las partículas o al hierro durante la sensibilización. La actividad de la inmunoglobulina E específica para ácaros del polvo era mayor en los grupos expuestos a partículas, níquel o vanadio.

Carter et al. (178) estudiaron los efectos inflamatorios de las partículas ambientales (en una concentración de 5-200 $\mu\text{g/ml}$) en células de epitelio bronquial humano normal y observaron inducción y expresión de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-8. Las partículas contenían un 2,6% (en masa) de carbono e hidrógeno, un 18,8% de vanadio, un 3,75% de níquel, un 3,55% de hierro y otras sustancias. Dos horas después de la exposición se detectaron concentraciones de ARNm de IL-6 e IL-8 significativamente mayores en las células expuestas a 5 o más μg de partículas por ml que en las células expuestas únicamente al tampón. A las 24 horas se registraron concentraciones significativamente mayores de proteína de IL-8 en las células expuestas a 5 o más μg de partículas por ml y concentraciones significativamente mayores de proteína de IL-6 en las células expuestas a 50 o más μg de partículas por ml que en las células expuestas únicamente al tampón. El ARNm de TNF- α aumentó tras una exposición de 2 horas a 50 o más μg de partículas por ml y la proteína de TNF- α , tras 24 horas. La producción de citocinas se inhibió mediante la adición del quelante deferoxamina.

Los autores concluyeron que los metales presentes en las partículas inducen la producción y liberación de mediadores inflamatorios por el aparato respiratorio.

Schaumann et al. (179) instilaron, en segmentos pulmonares contralaterales de 12 voluntarios sanos, suspensiones de concentraciones ambientalmente significativas de 100 µg de partículas (MP_{2,5}) recogidas en dos ciudades alemanas. Ambas suspensiones incrementaron el número de leucocitos en el lavado broncoalveolar tras 24 horas; en el caso de una de las ciudades, las partículas también hicieron aumentar significativamente la cifra de monocitos y la concentración de TNF-α e IL-6 en el líquido del lavado, así como la producción de radicales oxidantes por las células del lavado. Los autores concluyeron que la mayor inflamación se debía a que la concentración de metales de transición era más elevada en el MP_{2,5} de la segunda ciudad. Las concentraciones medias de metales en la suspensión de MP_{2,5} de esta ciudad eran las siguientes: cinc, 692 µg/l; cobre, 124 µg/l; hierro, 94 µg/l; níquel, 17 µg/l; vanadio, 9 µg/l; plomo, 8 µg/l; cromo, 3 µg/l; y cadmio, 0,4 µg/l. Todo ello apunta a que los metales con capacidad para causar inflamación presentaban concentraciones bajas.

Sanders et al. (180) observaron en ensayos realizados con hámsteres que las partículas de polvo de óxido de níquel (II) y óxido de cromo (III) eran fagocitadas en su mayor parte por los macrófagos alveolares y que una fracción más pequeña se depositaba en la luz alveolar. Además, detectaron una fracción aún más pequeña en los neutrófilos de hámsteres que también habían sido expuestos al humo de cigarrillos y en el epitelio alveolar de tipo I (pero no en el de tipo II). Los autores indicaron que los neutrófilos encontrados en la luz alveolar de hámsteres expuestos únicamente a óxido de níquel eran muy escasos y que la vacuolización era más frecuente en los macrófagos de animales expuestos también al humo de cigarrillos. Los macrófagos alveolares pueden actuar como células presentadoras de antígenos. Regland et al. (181) observaron una sólida relación entre el tabaquismo y la alergia al níquel.

En muestras del lavado broncoalveolar de 27 personas sanas (nueve no fumadores, nueve fumadores ocasionales y nueve fumadores empedernidos) se examinó la concentración pulmonar de partículas de hierro procedentes del tabaco (104). Los autores comprobaron que el número de macrófagos era más de tres veces mayor en los fumadores ocasionales y más de ocho veces en los fumadores empedernidos que en los no fumadores. En ninguno de los no fumadores se detectó hierro (límite de detección en el líquido del lavado: 10 ng/ml), mientras que la concentración media de hierro era de 12,5 ng/ml en el líquido de los fumadores ocasionales y de 49,7 ng/ml en el de los fumadores empedernidos. Los autores encontraron 7,7 veces más ferritina en

el líquido del lavado de los fumadores ocasionales y 31,3 veces más en el de los fumadores empedernidos que en el de los no fumadores. Se ha observado que la respuesta inflamatoria a la sílice en el pulmón de las ratas es mayor con hierro superficial que con sílice sola (109-112).

Tras la exclusión de diversas enfermedades, Lin et al. (182) estudiaron la neumopatía obstructiva en 6726 participantes en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (III), publicada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. El cociente de posibilidades (*odds ratio*) ajustado era de aproximadamente 1,9 para una mayor prevalencia de la neumopatía obstructiva en personas situadas en el tercil más bajo de ingesta de cinc que en las del tercil más alto, con independencia de si fumaban o no. Los autores, que aplicaron dos modelos de regresión, obtuvieron en relación con la neumopatía obstructiva un cociente de posibilidades medio de 1,00 para las personas que no habían fumado nunca, de 2,60 y 3,37 para los ex fumadores y de 4,38 y 7,66 para los fumadores activos. Una vez ajustado para tener en cuenta en la concentración urinaria de cadmio corregida en función de la creatinina, el efecto del tabaquismo sobre el riesgo de neumopatía disminuía, lo que parece sugerir que es la ingesta de cadmio procedente del humo y no necesariamente la condición de fumador en sí lo que constituye un importante factor de riesgo de neumopatía obstructiva.

Mediante microanálisis por rayos X, Terzakis (183) identificó partículas de distintos compuestos en el tejido pulmonar periférico obtenido de las autopsias de dos no fumadores y un fumador de cigarros y comparó los resultados con los de 15 pacientes con carcinoma pulmonar periférico, 10 de los cuales eran fumadores. En los 15 casos, el cáncer iba acompañado de fibrosis. Ninguno de ellos había sufrido exposición laboral ni presentaba cuerpos de amianto en el tejido pulmonar examinado. Se encontró más pigmento carbonoso en el tejido fibrótico próximo al tumor y más partículas en los pacientes con cáncer que en las muestras de las autopsias. Las partículas contenían silicio, aluminio, fósforo, vanadio, cromo, hierro, níquel, cobre, arsénico, cadmio y plomo. El principal elemento presente en todas las muestras examinadas era el silicio. Se detectaron silicatos que por su forma parecían corresponder a caolinita, feldespatos, talco, moscovita y sílice.

Como indicamos anteriormente, Lynn et al. (158), Choux et al. (159), Brody y Craighead (160) y Heckman y Lehman (161) describieron grandes inclusiones de silicato de aluminio en los macrófagos alveolares de fumadores. Sin embargo, Becker et al. (184) observaron que la respuesta oxidativa de los neutrófilos al silicato es mayor que la de los macrófagos alveolares, los cuales presentan una mayor respuesta a las cenizas volantes de derivados del petróleo (respuesta mayor a los metales de transición y menor a los silicatos,

lo que concuerda con los datos aportados por de Sanders et al. (180)). Los autores indicaron que la gran variabilidad observada en la respuesta de los macrófagos a los óxidos metálicos y a la sílice puede deberse a la composición de las partículas; asimismo concluyeron que la activación oxidativa por estas desencadenada varía en función de cada tipo celular, y que un pulmón inflamado es más vulnerable a una mayor diversidad de partículas (en cuanto a tamaño y composición) debido al estrés oxidativo.

Tanto las células epiteliales de las vías respiratorias como los macrófagos alveolares pueden fagocitar las partículas irritantes, tras lo cual sintetizan citocinas proinflamatorias que inducen inflamación de las vías aéreas, contribuyendo así a las lesiones observadas en el asma y en la EPOC (185). Goto et al. (186) comprobaron que los macrófagos alveolares segregan factor estimulante de colonias de macrófagos, proteína $\beta 1$ inflamatoria del macrófago, GM-CSF, IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-8 y proteína quimiotáctica del monocito en respuesta al MP₁₀. Los monocitos, que pueden subdividirse en macrófagos y células dendríticas, son las principales células inflamatorias que llegan de la médula ósea a los alvéolos tras la exposición a las partículas, especialmente si estas presentan elevadas concentraciones de metales.

Beamer y Holian (187) observaron que los granulocitos acuden a los pulmones de ratones C57BL6 en grandes cantidades en respuesta a la exposición a la sílice, lo que coincide con los resultados de Becker et al. (184). También comprobaron que la proporción entre células dendríticas y macrófagos alveolares era notablemente mayor que en ratones no expuestos, aunque detectaron la aparición de un subgrupo de macrófagos alveolares inflamatorios CD11b alta. Según Beamer y Holian (187), la apoptosis de macrófagos alveolares inducida por la sílice podría explicar la disminución de su número en el periodo posterior a la exposición. La aparición de un nuevo fenotipo no era el único dato que apuntaba al origen periférico de esta población. Tanto los macrófagos alveolares como las células dendríticas pueden actuar como células presentadoras de antígenos. Algunos macrófagos y células dendríticas migraron al intersticio en respuesta a la exposición a la sílice, pero únicamente estas fueron aumentando el número de linfocitos CD3⁺ y CD4⁺, lo que parece indicar que, en este caso, eran ellas las principales presentadoras de antígenos. Aunque el humo del tabaco transporta silicatos a los pulmones, también reduce el número de células dendríticas en el tejido pulmonar de ratón (188). Esta disminución puede explicarse por la migración de células dendríticas al intersticio (187). Sin embargo, Robbins et al. (188) comprobaron que el humo de los cigarrillos alteraba la capacidad de respuesta inmunitaria frente a los virus, quizá como consecuencia de la participación previa de macrófagos alveolares y células dendríticas en la respuesta inflamatoria y la inmunidad adaptativa ante la agresión de una gran cantidad de componentes del humo del tabaco, como metales y silicatos.

Las señales de TNF- α e IL-1 β atribuibles a la exposición al humo del tabaco, así como las propias partículas y los metales, están indirectamente involucradas en la inducción de la respuesta fibrótica a la inflamación. El TNF- α estimula la producción de TGF- β 1, que a su vez aumenta la producción de factor de crecimiento del tejido conjuntivo; ambos se cuentan entre los principales inductores de la producción de colágeno (189,190). La IL-1 β incrementa la expresión del factor plaquetario de crecimiento AA y su receptor α en los fibroblastos pulmonares. Este sistema hormonal interviene, a su vez, en la fibrosis de las vías respiratorias inducida por metales (191).

Inflamación, sensibilización y neumopatía

La prevalencia de asma está aumentando en todo el mundo (192). El tabaquismo pasivo se ha vinculado a la aparición de asma en niños (119,193,194). Gavett y Koren (195) observaron que las partículas atmosféricas favorecen la sensibilización alérgica y aumentan la inflamación alérgica y la hiperreactividad de las vías aéreas. También comprobaron que la exposición de voluntarios a partículas de una fuente de emisión con altas concentraciones de hierro, níquel y vanadio aumentaba los índices de formación de oxidantes pulmonares, lo que, a su vez, se correlacionaba con la cantidad de metales de transición presentes en las partículas. Las partículas con altas concentraciones de metales de transición eran las que en mayor medida favorecían la sensibilización y exacerbaban el asma. Los autores concluyeron que dichas partículas potencian la sensibilización, favorecen la formación de especies reactivas del oxígeno y causan así lesiones pulmonares, inflamación e hiperreactividad de las vías aéreas, por lo que se produce limitación del flujo de aire y síntomas de asma. Mutti et al. (36) observaron además que las concentraciones medianas de níquel en el condensado de aire espirado eran mayores en los asmáticos que en los controles sanos e incluso que en los fumadores sin EPOC. Es pues posible que algunos de los metales de transición que están presentes en las partículas de humo del tabaco intervengan en la sensibilización. En ese sentido, la sensibilización a los metales debe incluirse entre los mecanismos que junto con otros compuestos sensibilizantes, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, responsables de la aparición y progresión del asma atópica, y probablemente también las EPOC (incluidos la bronquitis crónica, el asma crónica y el enfisema).

Willers et al. (193) investigaron las relaciones entre la exposición al humo ambiental de tabaco, los “metales pesados” y la nicotina (en forma de su metabolito urinario, la cotinina) en los hogares de 23 niños asmáticos. Observaron una relación muy sólida entre el índice de exposición al humo de tabaco basado en datos y la cotinina urinaria, lo que indicaba inhalación pasiva de humo. También observaron una relación muy sólida entre estos parámetros y la nicotina presente en el polvo doméstico. Existía una notable

correlación entre el cadmio urinario y la cotinina urinaria. Sin embargo, la correlación entre la cotinina y el plomo no era estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que los niños asmáticos estaban expuestos a los “metales pesados” presentes en el humo colateral. En un informe de la Agencia para la Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos, el 2% de los valores del MP_{10} y el 17% de los del $MP_{2,5}$ superaban los niveles establecidos por las normas nacionales propuestas para la calidad del aire ambiental (196). El humo ambiental de tabaco era el que contribuía en mayor medida a la elevada concentración de partículas en espacios interiores. Se calculó que cada cigarrillo fumado aportaba aproximadamente 1 μg de partículas atmosféricas por metro cúbico.

Leikauff (119) observó que las mezclas complejas, como las de partículas finas y humo de tabaco, estaban relacionadas con síntomas respiratorios e ingresos hospitalarios por asma. Entre los contaminantes atmosféricos peligrosos presentes en las partículas se encontraban “asmógenos laborales” y sustancias que contribuyen a la sensibilización. Una vez sensibilizada, una persona puede responder a concentraciones sumamente bajas de dichas sustancias. Los irritantes también pueden reducir el umbral de broncoconstricción. Entre los 33 contaminantes atmosféricos peligrosos señalados en los informes de la Agencia para la Protección del Medio Ambiente como más preocupantes a efectos de exposición figuraban compuestos de cadmio, cromo, manganeso y níquel considerados “sospechosos de producir asma o exacerbarla”. Los compuestos de cobalto también aparecían entre los contaminantes atmosféricos peligrosos que pueden producir asma o exacerbarla, aunque no se incluían en la lista de los más preocupantes. El mercurio metálico y los compuestos de mercurio figuraban en la lista por su toxicidad, pero se consideraron irritantes del aparato respiratorio que, además de producir asma, pueden agravarla.

La prevalencia de las EPOC está aumentado en todo el mundo. En 2004 era la cuarta causa de muerte y se cree que en 2030 se habrá convertido en la tercera (197). Como en el asma atópica, la sensibilización alérgica suele asociarse a la EPOC. Itabashi et al. (198) comprobaron que, aunque las puntuaciones de las pruebas cutáneas de alergia eran mayores en asmáticos que en pacientes con EPOC, la concentración sérica de inmunoglobulina E era significativamente más alta en ancianos con EPOC o asma que en personas sanas. Aunque el asma y las EPOC son enfermedades diferentes, algunos asmáticos presentan una obstrucción irreversible de las vías respiratorias que es característica de la EPOC (199). Pacheco et al. (200) comprobaron que al menos un 17,6% de los pacientes con enfisema por tabaquismo presentaban características claramente asmáticas, lo que concuerda con la hipótesis de que las enfermedades obstructivas crónicas tienen un origen común relacionado con la sensibilización. Silva et al. (201) observaron que el asma activa

se asociaba a un factor medio de riesgo de bronquitis crónica de 10 y que dicho factor era de 17 para el enfisema y de 12,5 para “cumplir los criterios de EPOC”.

El aumento previsto de la prevalencia de EPOC responde principalmente al aumento previsto del consumo de tabaco (197). Como se indica más arriba, se han registrado mayores concentraciones de aluminio, cadmio y plomo en el condensado de aire espirado de pacientes con EPOC que en el de controles sanos no fumadores, y en fumadores actuales que en no fumadores. Las concentraciones de varios metales en el condensado de aire espirado eran más altas en fumadores con EPOC que en ex fumadores y no fumadores con o sin EPOC y las diferencias eran estadísticamente significativas (36). Es primordial estudiar más a fondo la función que desempeñan los metales en la sensibilización y en la exacerbación de la EPOC y analizar las relaciones entre los metales presentes en la corriente principal de humo y en el humo colateral, su capacidad para causar sensibilización y, consiguientemente, asma y EPOC, y para exacerbar estas dos enfermedades.

Tanto el asma como la EPOC son trastornos inflamatorios. Feron et al. (168) y Mueller (169) señalaron el riesgo de carcinogénesis por inflamación crónica de diversos tejidos epiteliales y mucosos. Esto significa que la participación de los metales en la sensibilización, en los procesos inflamatorios del asma y la EPOC, y en el empeoramiento de ambas enfermedades, no solo produce una afectación pulmonar inmediata, sino que implica un riesgo de carcinogénesis.

Varios de los metales mencionados, en particular los que provocan inflamación o sensibilización intensas, como el berilio, el cromo (VI), el cobalto, el níquel y los silicatos, y los que actúan como irritantes químicos tóxicos, quizá mediante la producción de especies reactivas del oxígeno, provocan neumopatía intersticial tras la exposición laboral (136). El concepto de neumopatía intersticial por tabaquismo (caracterizada por disnea, función pulmonar restrictiva, alteración del intercambio de gases y presencia de infiltrados pulmonares eosinófilos difusos y edematosos) es relativamente reciente (202). Aunque sigue siendo un asunto controvertido, numerosos autores han descrito los síntomas clínicos y las características anatomopatológicas y radiológicas de la neumopatía intersticial por tabaquismo. Selman (203) la consideró como un conjunto de trastornos que incluía la bronquiolitis respiratoria, la neumonía intersticial descamativa y la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, con síntomas y características anatomopatológicas como disnea, tos, función pulmonar restrictiva, lesiones bronquiolocéntricas, inflamación intersticial y del espacio aéreo y fibrosis que afecta también a los alvéolos. También Caminati y Harari (204) describieron la neumopatía intersticial por tabaquismo, en función de sus síntomas, los antecedentes de

tabaquismo y sus características radiológicas y anatomopatológicas. Attili et al. (205) detallaron sus manifestaciones radiológicas y anatomopatológicas. Con independencia de la exposición al humo del tabaco, la exposición industrial a metales y silicatos produce inflamación y sensibilización y puede causar neumopatías intersticiales. Por ello, es razonable considerar que estas sustancias intervienen en la aparición de neumopatías intersticiales por tabaquismo.

Un número cada vez mayor de neumopatías no cancerosas están asociadas al tabaquismo. En algunos casos, los datos sobre las causas relacionadas con el tabaquismo se solapan con los de esas u otras enfermedades similares provocadas por metales, por sí solos o incluidos en las partículas, como el del humo ambiental o el del tabaco. A su vez, la respuesta inflamatoria crónica puede aumentar el riesgo de cáncer.

Resumen

Debido a limitaciones de espacio, únicamente se incluyen aquí los metales mencionados, que son los que se consideran más preocupantes por sus concentraciones en el tabaco o el humo, su poder carcinógeno y otros efectos tóxicos. El talio y el bismuto, por ejemplo, son neurotóxicos, pero generalmente se encuentran en el tabaco en concentraciones mucho menores que otros metales neurotóxicos como el aluminio y el plomo.

Una de las principales categorías de carcinógenos presentes en el humo del tabaco está formada por los metales y metaloides tóxicos. La toxicidad de los metales presentes en el humo no se limita a su poder carcinógeno, sino que también incluye efectos sobre el sistema inmunitario. La inmunotoxicidad del humo del tabaco se manifiesta como una respuesta inflamatoria pulmonar. La exposición industrial a algunos metales, incluso en concentraciones muy bajas, produce inflamación pulmonar, al igual que la exposición a las partículas ambientales, donde también se encuentran en concentraciones muy bajas. Algunos metales se bioacumulan en los pulmones y en otros tejidos. La inhalación de humo del tabaco produce inflamación pulmonar. Los datos científicos indican que los metales presentes en las partículas de humo del tabaco desempeñan el mismo papel en la inducción de inflamación que los metales de las partículas ambientales.

La inmunotoxicidad del humo del tabaco se manifiesta como una respuesta de sensibilización. La exposición industrial a ciertos metales, incluso en concentraciones muy bajas, produce inflamación pulmonar, y la exposición a concentraciones muy bajas de partículas ambientales ricas en metales provoca sensibilización de las vías respiratorias en algunas personas que, posteriormente, pueden responder a concentraciones mucho menores del metal o de otros componentes de las partículas. Se ha observado que la concentración

de metales en las partículas es uno de los principales factores determinantes de la respuesta. La inhalación de humo del tabaco produce sensibilización tóxica o alérgica en algunas personas. Los datos científicos indican que los metales presentes en las partículas de humo del tabaco desempeñan el mismo papel como factores causantes de sensibilización que los metales de las partículas ambientales.

La respuesta de sensibilización no se limita a la respuesta a los propios metales. Algunos metales, como el aluminio (en forma de óxido o hidróxido), se utilizan como adyuvantes en inoculaciones contra ciertos microorganismos y virus patógenos. Existen pruebas de que la corriente principal de humo y el humo colateral contribuyen a la sensibilización a los alérgenos habituales, al igual que los propios metales presentes en las partículas ambientales o en el humo del tabaco. La sensibilización a alérgenos, ya sean metálicos o biológicos, potenciada por el efecto adyuvante del humo sobre los metales, puede originar asma. La sensibilización también parece intervenir en la progresión fibrótica observada en la EPOC.

El tipo de manifestación inmunitaria ante la exposición al humo de tabaco inhalado depende en cierta medida de la susceptibilidad individual a la sensibilización tóxica o alérgica, y también parece depender del grado de exposición. Se ha observado inhibición de la respuesta inmunitaria, especialmente a agentes patógenos pulmonares, como consecuencia del tabaquismo intenso.

Cuando se consume tabaco sin humo, se detectan en la saliva metales tóxicos biodisponibles que se transmiten al tejido epitelial de la boca. La inflamación bucal por contacto es una consecuencia conocida del consumo de tabaco sin humo. La sensibilización a metales o la toxicidad resultante de la exposición a metales que son extraídos del tabaco por la saliva y se mantienen en contacto con los tejidos bucales podrían contribuir a las lesiones inflamatorias propias de la estomatitis bucal que aparecen como consecuencia del consumo de tabaco sin humo. Las lesiones causadas solo por metales son semejantes a las que produce el tabaco sin humo. La concentración y la distribución de metalotioneína en la mucosa bucal se alteran cuando se desarrolla la displasia típica de la leucoplasia, y la concentración celular de metalotioneína y su distribución en las capas de la mucosa son notablemente diferentes en la mucosa bucal no displásica y en la mucosa con displasia moderada. En condiciones de inflamación, la mucosa bucal parece protegerse a sí misma contra la unión de metales tóxicos a la metalotioneína. Existen sólidas pruebas científicas de la intervención de los metales tóxicos en la inflamación bucal.

Las conclusiones de este informe son las del autor y no representan necesariamente la opinión oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades o de la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades de los Estados Unidos.

Referencias

1. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*, 2003, 12:424–430.
2. Hecht SH. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1999, 91:1194–1210.
3. Richter P et al. Surveillance of moist snuff: total nicotine, moisture, pH, un-ionized nicotine, and tobacco-specific nitrosamines. *Nicotine and Tobacco Research*, 2008, 10:1645–1652.
4. Lawler TS et al. Chemical analysis of domestic oral tobacco products: total nicotine, un-ionized nicotine and tobacco-specific nitrosamines. (2010, in internal CDC review).
5. Obrist D et al. Particulate-phase and gaseous elemental mercury emissions during biomass combustion: controlling factors and correlation with particulate matter emissions. *Environmental Science and Technology*, 2008, 42:721–727.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for mercury*. Atlanta, Georgia, 1999:58–72,182–183. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
7. Galazyn-Sidorczuk M, Brzóška M, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2008, 137:481–493.
8. Hammond D, O'Connor RJ. Constituents in tobacco and smoke emissions from Canadian cigarettes. *Tobacco Control*, 2008, 17:i24–i31.
9. O'Connor RJ et al. Cigarettes sold in China: design, emissions and metals. *Tobacco Control*, 2010, 19(Suppl 2):i47–i53.
10. Frank R et al. Metal contents and insecticide residues in tobacco soils and cured tobacco leaves collected in southern Ontario. *Tobacco Science*, 1977, 21:74–80.
11. Schwartz RS, Hecking LT. Determination of geographic origin of agricultural products by multivariate analysis of trace element composition. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1991, 6:637–642.
12. Cheng S. Heavy metal pollution in China: origin, pattern and control. *Environmental Science and Pollution Research*, 2003, 10:192–198.
13. Xiao T et al. Naturally occurring thallium: a hidden geoenvironmental hazard? *Environment International*, 2004, 30:501–507.
14. Xiao T et al. Environmental concerns related to high thallium levels in soils and thallium uptake by plants in southwest Guizhou, China. *Science of the Total Environment*, 2004, 318:223–244.
15. Golia EE, Dimirkou A, Mitsios IK. Heavy-metal concentration in tobacco leaves in relation to their available soil fractions. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 2009, 40:106–120.

16. Adamu CA et al. Residual metal concentrations in soils and leaf accumulations in tobacco a decade following farmland application of municipal sludge. *Environmental Pollution*, 1989, 56:113–126.
17. Bache CA et al. Cadmium and nickel in mainstream particulates of cigarettes containing tobacco grown on a low cadmium soil-sludge mixture. *Journal of Toxicology and Reproductive Health*, 1985, 16:547–552.
18. Bell PF, Mulchi CL, Chaney RL. Microelement concentrations in Maryland air-cured tobacco. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1992, 23:1617–1628.
19. Mulchi CL et al. Long term availability of metals in sludge amended acid soils. *Journal of Plant Nutrition*, 1987, 10:149–161.
20. Mulchi CL et al. Residual heavy metal concentrations in sludge-amended coastal plain soils—I. Comparison of extractants. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1991, 22: 919–941.
21. Mulchi CL et al. Residual heavy metal concentrations in sludge-amended coastal plain soils—II. Predicting metal concentrations in tobacco from soil test information. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 1992, 23:1053–1069.
22. Rickert WS, Kaiserman MJ. Levels of lead, cadmium, and mercury in Canadian cigarette tobacco as indicators of environmental change: results of a 21-year study (1968–1988). *Environmental Science and Technology*, 1994, 28:924–927.
23. Qiu J. Phosphate fertilizer warning for China. *Nature News*, 2010; doi:10.1038/news.2010.498 (consultado el 3 de enero de 2012).
24. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines*. Lyon, 2007:26 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 89).
25. Maier RH et al. Trace metal characterization of some standard smokeless tobaccos. *Trace Elements in Medicine*, 1993, 10:48–53.
26. Pappas RS et al. Analysis of toxic metals in commercial moist snuff and Alaska iqmik. *Journal of Analytical Toxicology*, 2008, 32:281–291.
27. Rickert WS et al. Chemical and toxicological characterization of commercial smokeless tobacco products available on the Canadian market. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2009, 53:121–133.
28. van Ruth SM et al. Interactions between artificial saliva and 20 aroma compounds in water and oil model systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49:2409–2413.
29. Baker RR, Dixon M. The retention of smoke constituents in the human respiratory tract. In: *Abstracts of presentations made at the 2005 CORESTA joint meeting of the smoke science and product technology study groups, Stratford-upon-Avon*. Paris, Centre de Coopération pour les Recherches Scientifiques Relatives au Tabac (Abstract SSPT 36).

30. Baker RR. Product formation mechanisms inside a burning cigarette. *Progress in Energy and Combinatorial Science*, 1981, 7:135–153.
31. Jenkins RW Jr et al. Chemical variability of mainstream smoke as a function of aerodynamic particle size. *Journal of Aerosol Science*, 1979, 10:355–362.
32. Nazaroff WW et al. Predicting regional lung deposition of environmental tobacco smoke particles. *Aerosol Science and Technology*, 1993, 19:243–254.
33. Valente P et al. Exposure to fine and ultrafine particles from second-hand smoke in public places before and after the smoking ban, Italy 2005. *Tobacco Control*, 2007, 16:312–317.
34. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:823–839.
35. Pääkö P et al. Cadmium and chromium as markers of smoking in human lung tissue. *Environmental Research*, 1989, 49:197–207.
36. Mutti A et al. Exhaled metallic elements and serum pneumoproteins in asymptomatic smokers and patients with COPD or asthma. *Chest*, 2006, 129:1288–1297.
37. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:89–91 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).
38. Corrin B. Aluminium pneumoconiosis. 2. Effect on rat lung of intratracheal injections of stamped aluminium powders containing different lubricating agents and of a granular aluminium powder. *British Journal of Industrial Medicine*, 1963, 20:268–276.
39. Chen WJ, Monnat R, Chen M. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Human Pathology*, 1978, 9:705–711.
40. Jederlinic PJ et al. Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, 142:1179–1184.
41. Burge PS, Scott JA, McCoach J. Occupational asthma caused by aluminium. *Allergy*, 2000, 55:779–780.
42. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for aluminum*. Atlanta, Georgia, 2008:13–117. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp22-c3.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
43. Addo MA et al. Mineral profile of Ghanaian dried tobacco leaves and local snuff: a comparative study. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2008, 277:517–524.
44. Shaikh AN et al. Determination of some toxic trace elements in Indian tobacco and its smoke. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 1992, 163:349–353.

45. Dhaware D et al. Determination of toxic metals in Indian smokeless tobacco products. *Scientific World Journal*, 2009, 9:1140–1147.
46. Verma S, Yadav S, Singh I. Trace metal concentration in different Indian tobacco products and related health implications. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48:2291–2297.
47. Hoffmann D et al. Toxic and carcinogenic agents in moist and dry snuff. *Journal of the National Cancer Institute*, 1987, 79:1281–1286.
48. Kazi TG et al. Determination of toxic elements in different brands of cigarette by atomic absorption spectrometry using ultrasonic assisted acid digestion. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2009, 154:155–167.
49. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
50. Iskander FY, Bauer TL, Klein DE. Determination of 28 elements in American cigarette tobacco by neutron-activation analysis. *Analyst*, 1986, 111:107–109.
51. Swami K, Judd CD, Orsini J. Trace metals analysis of legal and counterfeit cigarette tobacco samples using inductively coupled plasma mass spectrometry and cold vapor atomic absorption spectrometry. *Spectroscopy Letters*, 2009, 42:479–490.
52. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:100–103 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).
53. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for arsenic. Atlanta, Georgia, 2007:20–375. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp2.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
54. Lindberg A-L et al. Impact of smoking and chewing tobacco on arsenic-induced skin lesions. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118:533–538.
55. Counts ME et al. Smoke composition and predicting relationships for international commercial cigarettes smoked with three machine-smoking conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2005, 41:185–227.
56. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44:714–723.
57. Doig AT. Baritosis: a benign pneumoconiosis. *Thorax*, 1976, 31:30–39.
58. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for barium. Atlanta, Georgia, 2007:10,57. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp24.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
59. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Overall evaluations of carcinogenicity to humans*. Lyon, 2009. <http://monographs>.

iarc.fr/ENG/Classification/crthgr01.php (consultado el 6 de mayo de 2010).

60. Freiman DG, Hardy HL. Beryllium disease: the relation of pulmonary pathology to clinical course and prognosis based on a study of 130 cases from the US Beryllium Case Registry. *Human Pathology*, 1970, 1:25–44.
61. Smith CJ, Livingston AD, Doolittle DJ. An international literature survey of 'IARC Group I carcinogens' reported in mainstream tobacco smoke. *Food and Chemical Toxicology*, 1997, 35:1107–1130.
62. Kelleher PC et al. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2001, 43:238–249.
63. Newman LS et al. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171:54–60.
64. Reeves AL, Vorwald AJ. Beryllium carcinogenesis II. Pulmonary deposition and clearance of inhaled beryllium sulfate in the rat. *Cancer Research*, 1967, 27:446–451.
65. Rhoads K, Sanders CL. Lung clearance, translocation, and acute toxicity of arsenic, beryllium, cadmium, cobalt, lead, selenium, vanadium, and ytterbium oxides following deposition in rat lung. *Environmental Research*, 1985, 36:359–378.
66. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for cadmium. Atlanta, Georgia, 2008:43–189. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5-p.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
67. Cekic O. Copper, lead, cadmium and calcium in cataractous lenses. *Ophthalmic Research*, 1998, 30:49–53.
68. Cekic O. Effect of cigarette smoking on copper, lead, and cadmium accumulation in human lens. *British Journal of Ophthalmology*, 1998, 82:186–188.
69. Sulochana KN et al. Chewing of tobacco-leaves, accumulation of cadmium in the lens and cataract. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 1998, 36:S804.
70. Navas-Acien A et al. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*, 2004, 109:3196–3201.
71. Suwazono Y et al. Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after cessation of cadmium exposure. *Biomarkers*, 2009, 14:77–81.
72. Paschal DC et al. Exposure of the US population aged 6 years and older to cadmium: 1988–1994. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2000, 38:377–383.

73. Alvarado J, Cristiano R. Determination of cadmium, cobalt, nickel and lead in Venezuelan cigarettes by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 1993, 8:253–239.
74. Barlas H et al. Heavy metal concentrations of cigarettes in Turkey. *Fresenius Environmental Bulletin*, 2001, 10:80–83.
75. Massadeh AM, Alali FQ, Jaradat QM. Determination of cadmium and lead in different cigarette brands in Jordan. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2005, 104:163–170.
76. Lugon-Moulin N et al. Cadmium concentration in tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) from different countries and its relationship with other elements. *Chemosphere*, 2006, 63:1074–1086.
77. Ogunlewe JO, Osegbe DN. Zinc and cadmium concentrations in indigenous blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate. *Cancer*, 1989, 63:1388–1392.
78. Kazi TG et al. Evaluation of cadmium and zinc in biological samples of tobacco and alcohol user male mouth cancer patients. *Human and Experimental Toxicology*, 2010, 29:221–230.
79. Arora M et al. Association of environmental cadmium exposure with periodontal disease in United States adults. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117:739–744.
80. Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2000, 9:139–145.
81. Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*, 2003, 26:468–470.
82. Tsuchiyama F et al. Pulmonary metal distribution in urban dwellers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1997, 70:77–84.
83. Mussalo-Rauhama H et al. Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man. *Archives of Environmental Health*, 1986, 41:49–55.
84. Hoffmann K et al. The German Environmental Survey 1990/1992 (GerES II): cadmium in blood, urine and hair of adults and children. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 2000, 10:126–135.
85. Milnerowicz H et al. Effects of exposure to tobacco smoke in pregnancies complicated by oligohydramnios and premature rupture of the membranes. I. Concentration of Cd and Pb in blood and Zn, Cu, Cd and Pb in amniotic fluid. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2000, 13:185–193.

86. Shaham J et al. Biological monitoring of exposure to cadmium, a human carcinogen, as a result of active and passive smoking. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1996, 38:1220–1227.
87. Becker K et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2003, 206:15–24.
88. Pereg D et al. Cigarette smoking during pregnancy: comparison of biomarkers for inclusion in epidemiological studies. *Biomarkers*, 2001, 6:161–173.
89. Snider GL et al. Centrilobular emphysema experimentally induced by cadmium chloride aerosol. *American Review of Respiratory Disease*, 1973, 108:40–48.
90. Pappas RS et al. Cadmium, lead, and thallium in smoke particulate from counterfeit cigarettes compared to authentic US brands. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45:202–209.
91. Stephens WE, Calder A, Newton J. Source and health implications of high toxic metal concentrations in illicit tobacco products. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39:479–488.
92. Moller DR et al. Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1986, 77:451–456.
93. Rügger M. Lung diseases due to metals. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1995, 125:467–474.
94. Leroyer C et al. Occupational asthma due to chromium. *Respiration*, 1998, 65:403–405.
95. Hansen MB, Johansen JD, Menné T. Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI). *Contact Dermatitis*, 2003, 49:206–212.
96. Linneberg A et al. Smoking might be a risk factor for contact allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003, 111:980–984.
97. Sockanathan S, Setterfield J, Wakelin S. Oral lichenoid reaction due to chromate/cobalt in dental prosthesis. *Contact Dermatology*, 2003, 48:342–343.
98. Sógor C, Gáspár A, Posta J. Flame atomic absorption spectrometric determination of total chromium and Cr(VI) in cigarette ash and smoke using flow injection/hydraulic high-pressure sample introduction. *Microchemical Journal*, 1998, 58:251–255.
99. Kim JG et al. Oxidation of chromium(III) to (VI) by manganese oxides. *Soil Science Society of America Journal*, 2002, 66:306–315.
100. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for copper*. Atlanta, Georgia, 2004:22–23. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132-c3.pdf>. (consultado el 3 de enero de 2012).

101. Massadeh A et al. Simultaneous determination of Cd, Pb, Cu, Zn, and Se in human blood of Jordanian smokers by ICP-OES. *Biological Trace Element Research*, 2010, 133:1–11.
102. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1986, 246:501–514.
103. Thompson AB et al. Lower respiratory tract iron burden is increased in association with cigarette smoking. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1991, 117:493–499.
104. Wesselius LJ, Nelson ME, Skikne BS. Increased release of ferritin and iron by iron-loaded alveolar macrophages in cigarette smokers. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994, 150:690–695.
105. Moreno JJ et al. Release of iron from ferritin by aqueous extracts of cigarette smoke. *Chemical Research in Toxicology*, 1992, 5:116–123.
106. Boyer R, Clark HM, LaRoche AP. Reduction and release of ferritin iron by plant phenolics. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1988, 32:171–181.
107. Ghio AJ et al. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, 178:1130–1138.
108. Padmavathi P, Reddy VD, Varadacharyulu N. Influence of chronic cigarette smoking on serum biochemical profile in male human volunteers. *Journal of Health Science*, 2009, 55:265–270.
109. Ghio AJ et al. Role of surface complexed iron in oxidant generation and lung inflammation induced by silicates. *American Journal of Physiology*, 1992, 263:L511–L518.
110. Ghio AJ, Jaskot RH, Hatch GE. Lung injury after silica instillation is associated with an accumulation of iron in rats. *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology*, 1994, 267:L686–L692.
111. Ghio AJ et al. Lung inflammation after exposure to nonfibrous silicates increases with chelatable $[\text{Fe}^{3+}]$. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1996, 49:11–28.
112. Castranova V et al. Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles. *Environmental Health Perspectives*, 1997, 105(Suppl.5):1319–1324.
113. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Inorganic and organic lead compounds*. Lyon, 2006:378 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 87).
114. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for lead*. Atlanta, Georgia, 2007:21–169. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf>. (consultado el 3 de enero de 2012).

115. Rhainds M, Levallois P. Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood lead levels of newborns. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:250–257.
116. Rhainds M et al. Lead, mercury, and organochlorine compound levels in cord blood in Québec, Canada. *Archives of Environmental Health*, 1999, 54:40–47.
117. Mannino DM et al. Second-hand smoke exposure and blood lead levels in US children. *Epidemiology*, 2003, 14:719–727.
118. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for manganese*. Atlanta, Georgia, 2008:38–86. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151-c3.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
119. Leikauff GD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environmental Health Perspectives*, 2002, 110(Suppl. 4):505–526.
120. Cotton FA et al. *Advanced inorganic chemistry*. Nueva York: John Wiley and Sons, 1999:758–771.
121. Morsy MA, Khaled MM. Direct electron paramagnetic resonance study of tobacco. 1. Manganese(II) as a marker. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49:683–686.
122. Hakala M et al. Photoinhibition of manganese enzymes: insights into the mechanism of photosystem II photoinhibition. *Journal of Experimental Botany*, 2006, 57:1809–1816.
123. Whittaker, MM et al. The oxidized (3,3) state of manganese catalase. Comparison of enzymes from *Thermus thermophilus* and *Lactobacillus plantarum*. *Biochemistry*, 1999, 38:9126–9136.
124. Murray KJ, Mozafarzadeh ML, Tebo BM. Cr(III) oxidation and Cr toxicity in cultures of the manganese(II)-oxidizing *Pseudomonas putida* strain GB-1. *Geomicrobiology Journal*, 2005, 22:151–159.
125. Matusch A, Depboylu C, Palm C, Wu B, Höglinger GU, Schäfer MK-H, Becker JS. Cerebral bioimaging of Cu, Fe, Zn, and Mn in the MPTP mouse model of Parkinson's disease using laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry (LA-ICP-MS). *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2010, 21:161–171.
126. Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. *Toxicological Science*, 2006, 93:114–124.
127. Gómez M. et al. Concentrations of some essential elements in the brain of aluminum-exposed rats in relation to the age of exposure. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1997, 24:287–294.
128. Uz E et al. The relationship between serum trace element changes and visual function in heavy smokers. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 2003, 81:161–164.
129. Bast-Pettersen R, Ellingsen DG. The Kløve–Matthews static steadiness test compared with the DPD tremor. *NeuroToxicology*, 2005, 26:331–342.

130. Ratcliffe HE, Swanson GM, Fischer LJ. Human exposure to mercury: a critical assessment of the evidence of adverse health effects. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 1996, 49:221–270.
131. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, 41:422–430.
132. Vamnes JS et al. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 2004, 32:150–157.
133. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. Lyon, 1987:264–269 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Suppl. 7).
134. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds*. Lyon, 1991 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 52).
135. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide*. Lyon, 2006 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 86).
136. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108(Suppl. 4):685–696.
137. Khamayasi Z, Bergman R, Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis*, 2006, 55:216–218.
138. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from northern Norway. *Contact Dermatitis*, 2007, 56:10–15.
139. Goebeler M et al. Nickel chloride and cobalt chloride, two common contact sensitizers, directly induce expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) by endothelial cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 1993, 100:759–765.
140. Goebeler M et al. Activation of nuclear factor κ B and gene expression in human endothelial cells by the common haptens nickel and cobalt. *Journal of Immunology*, 1995, 155:2459–2467.
141. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for nickel*. Atlanta, Georgia, 2005:65–75. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp15.pdf> (consultado el 3 de enero de 2012).
142. Schmidt S et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nature Immunology*, 2010, 11:814–820.

143. Dolovich J, Evans SL, Nieboer E. Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *British Journal of Industrial Medicine*, 1984, 41:51–55.
144. Khater AEM. Polonium-210 budget in cigarettes. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2004, 71:33–41.
145. Skwarzec B et al. Inhalation of ^{210}Po and ^{210}Pb from cigarette smoking in Poland. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2001, 57:221–230.
146. Desideri D et al. ^{210}Po and ^{210}Pb inhalation by cigarette smoking in Italy. *Health Physics*, 2007, 92:58–63.
147. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Man-made mineral fibres and radon*. Lyon, 1998:44–46 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 43).
148. Kilthau GF. Cancer risk in relation to radioactivity in tobacco. *Radiologic Technology*, 1996, 67:217–222.
149. Syed U-F, Bari A, Husain L. Leaching of ^{210}Po in human saliva from smokeless tobacco. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2009, 281:541–546.
150. Peres AC, Hiromoto G. Evaluation of ^{210}Pb and ^{210}Po from cigarette tobacco produced in Brazil. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2002, 62:115–119.
151. Papastefanou C. Radiation dose from cigarette tobacco. *Radiation Protection Dosimetry*, 2007, 123:68–73.
152. Savidou A, Kehagia K, Eleftheriadis K. Concentration levels of ^{210}Pb and ^{210}Po in dry tobacco leaves in Greece. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2006, 85:94–102.
153. Schayer S et al. ^{210}Po and ^{210}Pb activity in Chinese cigarettes. *Health Physics*, 2009, 96:543–549.
154. Ma JF, Yamaji N. Silicon uptake and accumulation in higher plants. *Trends in Plant Science*, 2006, 11:392–397.
155. Piperno DR et al. Evidence for the control of phytolith formation in *Cucurbita* fruits by the hard rind (Hr) genetic locus: archaeological and ecological implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2002, 99:10923–10928.
156. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. *Silica*. Lyon, 1997:211 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 68).
157. Girod CE, King TE Jr. COPD. A dust-induced disease? *Chest*, 2005, 128:3055–3064.
158. Lynn WS et al. Investigations of black bronchoalveolar human lavage fluid. *Chest*, 1977, 72:483–488.
159. Choux R et al. Inorganic cytoplasmic inclusions in alveolar macrophages. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1978, 102:79–83.

160. Brody AR, Craighead JE. Cytoplasmic inclusions in pulmonary macrophages of cigarette smokers. *Laboratory Investigation*, 1975, 32:125–132.
161. Heckman CA, Lehman GL. Ultrastructure and distribution of intracellular spicules in rat lung following chronic tobacco smoke exposure. *Journal of the National Cancer Institute*, 1985, 74:647–657.
162. Churg A, Vidal S. Carinal and tubular airway particle concentrations in the large airways of non-smokers in the general population: evidence for a high particle concentration at airway carinas. *Occupational and Environmental Medicine*, 1996, 53:553–558.
163. Rhoades CB Jr, White RT Jr. Mainstream smoke collection by electrostatic precipitation for acid dissolution in a microwave digestion system prior to trace metal determination. *Journal of the AOAC International*, 1997, 80:1320–1331.
164. Amini F et al. In vivo study of metal content of oral mucosa cells in patients with and without fixed orthodontic appliances. *Orthodontic and Craniofacial Research*, 2008, 11:51–56.
165. Kazi TG et al. Interaction of cadmium and zinc in biological samples of smokers and chewing tobacco female mouth cancer patients. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 176:985–991.
166. Davis CC, Squier CA, Lilly GE. Irritant contact stomatitis: a review of the condition. *Journal of Periodontology*, 1998, 69:620–631.
167. Johann ACBR et al. Metallothionein immunoexpression in oral leukoplakia. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2008, 13:E156–E160.
168. Feron VJ et al. Health risks associated with nasal toxicants. *Critical Reviews in Toxicology*, 2001, 31:313–347.
169. Mueller MM. Inflammation in epithelial skin tumours: old stories and new ideas. *European Journal of Cancer*, 2006, 42:735–744.
170. Geiser M et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by non-phagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113:1555–1560.
171. Ferin J, Oberdörster G. Translocation of particles from pulmonary alveoli into the interstitium. *Journal of Aerosol Medicine*, 1992, 5:179–187.
172. Nielsen GD et al. IgE-mediated sensitisation, rhinitis and asthma from occupational exposures: smoking as a model for airborne adjuvants? *Toxicology*, 2005, 216:87–105.
173. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 2010, 34: J258–J265.
174. Rumold R, Jyrala M, Díaz-Sánchez D. Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice. *Journal of Immunology*, 2001, 167: 4765–4770.

175. Goel N et al. Effect of smoking on atopic predisposition and sensitisation to allergens. *Indian Journal of Chest Diseases and Allied Sciences*, 2008, 50:329–333.
176. Gilmour MI, Selgrade, MJK, Lambert AL. Enhanced allergic sensitization in animals exposed to particulate air pollution. *Inhalation Toxicology*, 2000, 12(Suppl. 3):373–380.
177. Lambert AL et al. Enhanced allergic sensitization by residual oil fly ash particles is mediated by soluble metal constituents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 165:84–93.
178. Carter JD et al. Cytokine production by human airway epithelial cells after exposure to an air pollution particle is metal-dependent. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997, 146:180–188.
179. Schaumann F et al. Metal-rich ambient particles (particulate matter_{2.5}) cause airway inflammation in healthy subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 170:898–903.
180. Sanders CL et al. Distribution of inhaled metal oxide particles in pulmonary alveoli. *Archives of Internal Medicine*, 1971, 127:1085–1089.
181. Regland B et al. Nickel allergy is found in a majority of women with chronic fatigue syndrome and muscle pain—and may be triggered by cigarette smoke and dietary nickel intake. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2001, 8:57–65.
182. Lin Y-S et al. Cigarette smoking, cadmium exposure, and zinc intake on obstructive lung disorder. *Respiratory Research*, 2010, 11:53–60.
183. Terzakis JA. X-ray microanalysis of peripheral lung carcinomas. *Ultrastructural Pathology*, 1995, 19:167–173.
184. Becker S, Soukup JM, Gallagher JE. Differential particulate air pollution induced oxidant stress in human granulocytes, monocytes and alveolar macrophages. *Toxicology in Vitro*, 2002, 16:209–218.
185. Mills PR, Davies RJ, Devalia JL. Airway epithelial cells, cytokines, and pollutants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 160:S38–S43.
186. Goto Y et al. Particulate matter air pollution stimulates monocyte release from the bone marrow. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004, 170:891–897.
187. Beamer CA, Holian A. Antigen-presenting cell population dynamics during murine silicosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2007, 37:29–38.
188. Robbins CS et al. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2004, 30:202–211.
189. Sime PJ et al. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis

- with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts. *American Journal of Pathology*, 1998, 153:825–832.
190. Bonner JC. Lung fibrotic responses to particle exposure. *Toxicologic Pathology*, 2007, 35:148–153.
 191. Lindroos PM et al. Alveolar macrophages stimulated with titanium dioxide, chrysotile asbestos, and residual oil fly ash up-regulate the PDGF receptor- α on lung fibroblasts through an IL-1 β -dependent mechanism. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 1997, 16:283–292.
 192. Buchele G et al. Atopic diseases in childhood and adolescence: world-wide frequencies and trends. A literature review on the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergologie*, 2008, 31:48–55.
 193. Willers S, Gerhardsson L, Lundh T. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in children and asthma-relation between lead and cadmium, and cotinine concentrations in urine. *Respiratory Medicine*, 2005, 99:1521–1527.
 194. Vork KL, Broadwin RL, Blaisdell RJ. Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115:1394–1400.
 195. Gavet SH, Koren HS. The role of particulate matter in exacerbation of atopic asthma. *International Archive of Allergy and Immunology*, 2001, 124:109–112.
 196. Breyse PN et al. Indoor exposures to air pollutants and allergens in the homes of asthmatic children in inner-city Baltimore. *Environmental Research*, 2005, 98:167–176.
 197. Organización Mundial de la Salud. *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2008*. Ginebra, 2009. <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html> (consultado el 2 de junio de 2010).
 198. Itabashi S et al. Allergic sensitization in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 1990, 57:384–388.
 199. O’Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation—asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 159:S41–S63.
 200. Pacheco A. et al. Características asmáticas en pacientes fumadores con enfisema avanzado. *Archivos de Bronconeumología*, 2003, 39:221–225.
 201. Silva GE et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 2004, 126:59–65
 202. Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF. Smoking-related interstitial lung disease. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2008, 12:445–457.

203. Selman, M. The spectrum of smoking-related interstitial lung disorders: the never-ending story of smoke and disease. *Chest*, 2003, 124:1185–1187.
204. Caminati A, Harari S. Smoking-related interstitial pneumonias and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2006, 3:299–306.
205. Attili AK et al. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic–clinical–pathologic correlation. *Radiographics*, 2008, 28:1383–1396.

En este informe se presentan las conclusiones y recomendaciones establecidas por los miembros del Grupo de Estudio de la OMS sobre Reglamentación de los Productos de Tabaco en su sexta reunión, durante la cual el Grupo examinó dos documentos de antecedentes que se habían encargado en concreto para la reunión y que trataban, respectivamente, sobre los siguientes temas:

1. elementos tóxicos presentes en el tabaco y el humo de los cigarrillos;
2. base de un marco normativa para reducir el potencial de dependencia de los productos de tabaco.

Las recomendaciones del Grupo de Estudio relativas a cada tema se consignan al final de la sección correspondiente, y las recomendaciones generales aparecen resumidas en la sección 4.

ISBN 978 92 4 320967 8



9 789243 209678
