
Implicaciones de los hábitos tóxicos en el cáncer

Diego Andrés Chavarro-Carvajal¹, Elkin García-Cifuentes² y Mauricio Acosta²

Resumen

Los hábitos nocivos pueden provocar daños a corto o largo plazo. Se clasifican en: hábitos de riesgo y hábitos tóxicos. Esta revisión se enfoca en analizar los hábitos tóxicos y cómo se relacionan con la aparición de procesos neoplásicos. En la literatura, se ha descrito ampliamente la relación que existe entre diferentes agentes químicos o físicos que se asocian con la génesis de neoplasia, enfatizando en el consumo de tabaco, el alcohol (etanol) y el café. El tabaco se produce a partir de las hojas de la *Nicotiana tabacum*. Su principal forma de consumo es a través de la combustión y aún hoy, 53 años después de que el Comité Asesor del Director General de Sanidad publicara su informe en 1964 advirtiendo de sus efectos nocivos, persiste su aparición como la principal causa de mortalidad prevenible por cáncer. Por otra parte, el alcohol constituye la principal droga consumida en nuestra sociedad. Actualmente, se encuentran todo tipo de bebidas con diferentes concentraciones de alcohol. Se define como consumo moderado la ingesta de una bebida por día para mujeres y dos tragos por día para los hombres; mientras que se concibe como exceso el consumo mayor a tres bebidas cualquier día o siete bebidas por semana en mujeres y más de cuatro bebidas al día o catorce bebidas a la semana en hombres. Adicionalmente, la cafeína se encuentra principalmente en el café, es una sustancia ampliamente consumida y culturalmente aceptada. Los estudios sobre el papel que desempeñan sus componentes han sido controversiales y se plantean diversos retos en su investigación.

Palabras clave: hábitos; tabaquismo; alcohol; etanol; cafeína. (DeCS)

¹ MD, Esp, MSc. Hospital Universitario San Ignacio, Instituto de Envejecimiento. Semillero de Neurociencias y Envejecimiento (SNE). Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

² MD. Hospital Universitario San Ignacio, Instituto de Envejecimiento. Semillero de Neurociencias y Envejecimiento (SNE). Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Cancer toxic habit risks

Abstract

Noxious habits can be harmful in the short and long term. They are classified into risk habits and toxic habits. We focus this review paper on toxic habits and its relation to the onset of neoplastic processes. The relationship between chemical and physical agents and the genesis of neoplasia has been widely described through literature, making emphasis on tobacco, alcohol (ethanol) and coffee. Tobacco is made out of the leaves of the *Nicotiana tabacum*. It is mainly consumed by the inhalation of its base after combustion, and even now a days 53 years after the Advisory Committee Director General of Health, published its 1964 report, where they warned the community about the tobacco harmful effects, it still remains the main cause of preventable cancer mortality. In addition, alcohol (ethanol) is the most consumed drug in our society; currently all kind of beverages with different concentration of alcohol levels are available. Moderate consumption is defined as no more than one drink per day for females, and two drinks for males, whereas excessive consumption is defined as more than three drinks in one day or more than 7 per week for females, and more than four in one day or more than 14 drinks for males. Furthermore, caffeine is mainly found in coffee, it is a widely consumed and culturally accepted substance. The investigations concerning the role of its components have been controversial, dealing with a variety of challenges during the research.

Key words: habits; smoking; alcohol; ethanol; caffeine. (DeCS)

Introducción

Los hábitos nocivos son aquellas conductas o agentes externos que, por la práctica o interacción repetitiva, provocan daños a corto o largo plazo e incluso conllevan a presentar un mayor riesgo de contraer enfermedades graves. Estos se pueden clasificar en hábitos de riesgo y hábitos tóxicos. Por una parte, los hábitos de riesgo incrementan las posibilidades de contraer una enfermedad por la práctica de una conducta con consecuencias contrarias a la salud sin que intervengan los agentes tóxicos, por ejemplo, el sedentarismo y los malos hábitos de alimentación. Por otra parte, los hábitos tóxicos producen daño por el contacto con agentes nocivos como: el alcohol, el tabaco, el café o las drogas. Estos han sido relacionados de forma directa e indirecta con el desarrollo del cáncer en humanos y su relevancia cobra sentido debido a la gran aceptación de su consumo, en buena medida

soportada por la aprobación social y el impacto negativo que representan para la salud pública.

El tabaco

El tabaco es originario de América y se procesa a partir de las hojas de la *Nicotiana tabacum*. Se consume en varias formas, pero la principal es por combustión provocando la formación de humo. Su contenido de nicotina lo hace adictivo. Se comercializa legalmente en todo el mundo, aunque en muchos países tiene numerosas restricciones de consumo por sus efectos adversos para la salud pública.

50 años después del informe presentado por el Comité Asesor del Director General de Sanidad en 1964 sobre el hábito de fumar y su incidencia en la salud, el tabaco sigue siendo la principal causa de mortalidad por cáncer prevenible en todo el mundo. Sin embargo, la epidemia de tabaquismo

ha ido evolucionando: los patrones de consumo de tabaco, el diseño y construcción de cigarrillos y otros productos de tabaco han cambiado con el tiempo. La introducción de filtrados y de «bajo contenido de alquitrán», desde 1950, tenía la intención de reducir la carcinogénesis, sin embargo, la concentración de algunos carcinógenos en los cigarrillos puede haber aumentado. Los riesgos del tabaco para la salud siguen siendo muy fuertes e incluso se han incrementado con el tiempo.

a. Las cuatro etapas del uso del tabaco

López, Colishaw y Piha mostraron la evolución del consumo de tabaco en países desarrollados utilizando los datos de las tendencias sobre el tabaquismo, la prevalencia y la mortalidad atribuible a este (1). Así pues, se identificaron cuatro etapas de tabaquismo para representar el crecimiento y la eventual disminución del consumo de tabaco entre los hombres y las mujeres. De esa forma obtuvieron que:

1. Primera etapa: se caracteriza por la baja prevalencia de tabaquismo en los hombres (menos del 15%) y muy baja en las mujeres (menos del 10%). La muerte y la enfermedad secundaria como consecuencia del hábito de fumar no se evidencian en esta fase ya que casi todos los efectos secundarios del tabaquismo para la salud se presentan a largo plazo y sus secuelas acumulativas no se manifiestan en esta etapa.
2. Segunda etapa: la prevalencia del tabaquismo en los hombres aumenta rápidamente, mientras que en las mujeres lo hace lentamente. Hacia el final de esta etapa, la prevalencia del tabaquismo en los hombres, por lo general, alcanza picos de hasta el 50% y el 60% con una mortalidad de un 10% en hombres, valores atribuibles al consumo de tabaco. Las muertes en las mujeres son comparativamente menores.

3. Tercera etapa: después de un prolongado tiempo y una alta prevalencia de tabaquismo, inicia una disminución en el exceso del consumo de cigarrillo en los hombres, que se acerca al 40%. En las mujeres, alcanza un pico y luego declina. Al final de esta etapa, la brecha entre hombres y mujeres comienza a estrecharse. Sin embargo, las muertes atribuibles al tabaquismo aumentan de un 10% a un 25 o 30% en un lapso de tres décadas. En las mujeres, la mortalidad continúa aumentando, pero permanece baja.
4. Cuarta etapa: la prevalencia de tabaquismo en ambos géneros continúa disminuyendo, aunque de forma relativamente lenta con una brecha de diferencia cada vez más estrecha. La mortalidad en los hombres alcanza picos de entre el 30% y el 35% y luego disminuye por debajo del 30% hasta el final de este periodo. En las mujeres, los efectos sobre la salud aumentan y crece la tasa de mortalidad, aunque se conserva más baja que en los hombres y recientemente ha empezado a disminuir en algunos países.

b. Tendencias del cáncer relacionado con el tabaquismo

Durante los primeros años de la epidemia de tabaquismo, fumaban más hombres que mujeres ya que los hombres en general comenzaron a fumar a edades más tempranas y consumían más cigarrillos al día que las mujeres. En consecuencia, el riesgo relativo y la proporción de cáncer debido a tabaco registraron mayor presencia en hombres que en mujeres. No obstante, en los últimos años, se ha notado una tendencia preocupante, ahora las mujeres comienzan a fumar a una edad similar y lo hacen cantidades próximas a las de los hombres (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó en qué estadio de la epidemia de taba-

quismo se encuentran los diferentes países según el modelo de López, Colishaw y Piha, usando los datos de prevalencia para hombres y mujeres recolectados en 2006, en 140 países. Se evidenció que la prevalencia del tabaquismo en los hombres usualmente es mayor que en las mujeres con algunas excepciones en la cuarta etapa. Latinoamérica en general se encuentra en la Etapa 3 (3).

Existen grandes variaciones en la prevalencia por edad entre los diferentes países. En los hombres, varía desde menos del 10% hasta el 75% en un rango de edad entre los 15 y los 19 años; y entre un 10% y 55%, en rangos de edades más avanzadas. Por su parte, la prevalencia en las mujeres describe valores tan bajos como el 1% hasta un 45% en adultas jóvenes. A diferencia de los hombres, la prevalencia en mujeres tiende a converger después de los 50 años (3).

c. La composición química

Un centímetro cúbico (1 cm³) de humo que sale del extremo de la boca de un cigarrillo mientras se fuma cuenta con cerca de 4x10⁹ partículas, con un diámetro medio de 0,2 micras. El tamaño de las partículas aumenta a medida que progresa la combustión del cigarrillo. La temperatura en el cono de encendido del cigarrillo registra alrededor de 800 grados durante el período de combustión lenta entre bocanadas y aumenta de 910 a 920°C en la periferia del cono durante la aspiración. El hidrógeno que se genera resulta de una deficiencia de oxígeno en la atmósfera reductora. En la composición aproximada de la corriente principal de humo de un cigarrillo normal, predominan el nitrógeno, oxígeno, el dióxido de carbono, el monóxido de carbono, el hidrógeno, el argón, el agua, sustancias volátiles orgánicas y una fase de partículas (4) (Tabla 1). Más de 5.300 compuestos se han identificado en el humo de tabaco (5).

Tabla 1. Componentes del humo del tabaco.

Componente o clase de componente	Cantidad relativa (%)
Nitrógeno	58%
Oxígeno	12%
Dióxido de carbono	13%
Monóxido de carbono	3,5%
Hidrógeno y argón	0,5%
Agua	1%
Sustancias volátiles orgánicas	5%
Fase de partículas	8%

Fuente: Adaptado de Borgerding M y Klus H (5).

d. Agentes carcinógenos del humo de tabaco

Las propiedades adictivas del humo de tabaco se atribuyen a la nicotina, principal alcaloide en este humo. Otros alcaloides presentes en menor proporción son la nornicotina, anatabina y anabasina (6). Los alcaloides del tabaco no se consideran en general cancerígenos, pero están acompañados por agentes de este tipo en cada bocanada de humo. Hay más de 70 agentes cancerígenos en el humo de tabaco que han sido evaluados por el programa de monografías de la International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS respaldados por suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales y humanos (7).

Las diferentes clases químicas de los agentes carcinógenos y representantes de cada uno se exponen en la Tabla 2. Dieciséis de estos (el benzoapireno (BaP), 4 metilnitrosamino, un 3-piridil, 1-butanona (NNK) y n-nitrosornicotina (NNN), 2-naftilamina, 4-aminobifenil, formaldehido, 1,3-butadieno, el benceno, el vinil clorido, el óxido etileno, el arsénico, el berilium, los componentes niquelados, el cromo VI, el cadmio y el polonio 210) se encuentran clasificados como carcinogénicos para

los humanos. Existen otros carcinógenos probables que no han sido evaluados por el programa de monografías de la IARC. Estos incluyen, por ejemplo, PAHs (hidrocarburos policíclicos aromáticos) con una caracterización incompleta de los niveles de ocurrencia y actividad carcinogénica. Cerca de 500 PAHs han sido identificados (5).

Tabla 2. Agentes cancerígenos.

Clase química	Número de carcinógenos	Carcinógenos representativos
Hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHs) y otros análogos heterocíclicos	15	Bezo (a) piernos (BaP) Dibenz (a, h) antraceno
N-nitrosaminas	8	4-metilnitrosamino-1-(3-piridil)-1-butnona (NNK) N-nitrososnicotina (NNN)
Aminas aromáticas	12	4-aminobifenol 2-naftilamina
Aldehídos	2	Formaldehido Acetaldehido
Fenoles	2	Catecol Ácido cafeico
Hidrocarburos volátiles	3	Benceno 1,3- butadieno
Otros orgánicos	12	Óxido etileno Acrilonitrilo
Componentes inorgánicos	8	Cadmio Polonio- 210

Fuente: Adaptado de IARC (3).

e. Modelo conceptual de carcinogénesis del tabaco

Existe un modelo conceptual para la comprensión de los mecanismos por los cuales el humo de

tabaco y otras formas de tabaco que se fuma, incluyendo el tabaco de segunda mano que contiene de los mismos carcinógenos y sustancias tóxicas que el humo de cigarrillo, aunque en dosis más bajas, afectan al ser humano. Los fumadores inhalan sustancias cancerígenas que directamente o después del metabolismo se unen de forma covalente al ADN, esto conlleva a la formación de aductos de ADN, que constituyen un elemento central para la carcinogénesis química porque pueden causar un error de codificación y mutaciones permanentes en las células. Si se presentan estas mutaciones en regiones críticas de oncogenes y genes supresores de tumores, esenciales para el control del crecimiento, el resultado puede ser la pérdida de los mecanismos normales de proliferación celular, la inestabilidad genómica y el cáncer (8).

En un estudio se secuenciaron 623 genes relacionados con el cáncer mediante la búsqueda de múltiples mutaciones somáticas en genes críticos de control del crecimiento, en 188 personas con adenocarcinoma de pulmón vinculado con la exposición crónica del ADN celular a carcinógenos del humo del tabaco y sus formas metabólicamente activas (9). La mayoría de las personas comenzaron a fumar cigarrillo cuando eran adolescentes y se convirtieron en adictos a la nicotina. La nicotina no se considera generalmente un carcinógeno (10), pero cada bocanada se acompaña de una mezcla compleja de carcinógenos y tóxicos (7).

Numerosos estudios han demostrado la nocividad de la absorción de carcinógenos y tóxicos del humo del tabaco en los fumadores y también han encontrado niveles más altos de los metabolitos de estos en la orina y la sangre de los fumadores *versus* los hallados en los no fumadores. En esa misma vía, se ha detectado que existen diferencias sustanciales en la exposición del carcinógeno entre la gente considerando la cantidad y tipo de cigarrillos que fumaban y las formas en las que lo hacían (3).

f. **Metabolismo y formación de aductos de ADN a partir de ocho componentes de tabaco**

La formación de estructuras de aductos de ADN secundarios por los carcinógenos del humo de tabaco se ha caracterizado en detalle. En ese sentido, se ha demostrado la formación de aductos de ADN a partir de ocho compuestos del humo de tabaco: BaP, NNK, N-nitrosodimetilamina (NDMA), NNN, acroleína, óxido de etileno, acetaldehído y 4-aminobifenilo. Existe evidencia de esta formación con base en los estudios realizados con tejidos o células de la sangre en consumidores. Los biomarcadores de aductos de ADN se han aplicado principalmente en los estudios de los fumadores y se conserva menos evidencia de estudios del humo de tabaco de segunda mano (3, 11).

g. **El tabaco y su relación con el cáncer**

El conocimiento disponible que aborda la relación existente entre fumar tabaco y el desarrollo de una variedad de cáncer en humanos se basa principalmente en datos provenientes de estudios epidemiológicos. Doll y Hill realizaron la primera descripción en los años 50 (12) y establecieron la relación entre el hábito de fumar y el diagnóstico de cáncer de pulmón. Posterior a este trabajo, se han realizado múltiples descripciones hasta los estudios modernos que han aclarado en parte la fisiopatología y el poder cancerígeno de los derivados del humo de tabaco.

En 1985, se creó el grupo de trabajo internacional de expertos como parte de la IARC de la OMS (14) y se comprobó la asociación entre el consumo de tabaco y la predisposición a presentar cáncer de pulmón, de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga y pelvis renal. En el año 2004, la IARC (7) publicó la monografía sobre el consumo de tabaco y delimitó riesgo de carcinogenicidad en tres grupos según los niveles de evidencia en:

1. Evidencia suficiente de carcinogenicidad.
2. Evidencia limitada de carcinogenicidad
3. Evidencia que sugiere ausencia de carcinogenicidad (Tabla 3).

h. **El humo de tabaco de segunda mano**

El humo de tabaco de segunda mano comprende el humo liberado de la punta ardiente de un cigarrillo (u otro producto de tabaco quemado) entre bocanadas (humo de corriente secundaria o SM) y el humo exhalado por el fumador (corriente principal exhalada de humo). Se aportan pequeñas cantidades de sustancias nocivas desde la punta del cigarrillo a través del papel durante un soplo y por medio del papel y desde el extremo de la boca del cigarrillo entre bocanadas (3). La inhalación de humo de tabaco de segunda mano también se conoce como «humo ambiental del tabaco», «tabaquismo pasivo» o «tabaquismo involuntario» (7). Aunque si se comprende que los términos tabaquismo pasivo o involuntario sugieren que, si bien tiene esas características, no es aceptable, mientras el tabaquismo activo o voluntario sí lo es, se concordaría con la denominación de la OMS que sugiere el uso del término humo de tabaco de segunda mano (3, 15).

El mecanismo fisiopatológico de acción sobre el individuo es similar al descrito en apartes anteriores. Se cuenta con evidencia suficiente sobre la carcinogenicidad del humo de tabaco de segunda mano como factor causal de cáncer de pulmón. Además, se ha observado una asociación positiva entre la exposición al humo de tabaco de segunda mano y el desarrollo de cáncer de laringe y faringe (16).

El alcohol

El alcohol constituye una de las drogas más consumidas en nuestra sociedad. El uso moderado puede ser beneficioso para la salud. Muchas personas acompañan sus actividades sociales con el

Tabla 3. Evidencia de carcinogenicidad.

	Evidencia suficiente de carcinogenicidad	Evidencia limitada	Evidencia escasa, evidencia sugestiva y carcinogenicidad
Humo de Tabaco	Cavidad oral, orofaringe, nasofaringe e hipofaringe, esófago (adenocarcinoma y Ca escamocelular), estómago, colorectal, hígado, páncreas, cavidad nasal y paranasal, pulmón, cérvix uterino, ovario (mucinoso), vejiga urinaria, renal, uréter, médula ósea (Leucemia mieloide)	Cáncer de seno	Endometrio (postmenopáusica=, tiroides.
Tabaquismo parental (cáncer en la descendencia)	Hepatoblastoma	Leucemia infantil (leucemia linfocítica aguda)	
Humo de tabaco de segunda mano	Pulmón	Laringe, faringe	
Tabaco sin humo	Cavidad oral, esófago, páncreas		
Nuez de areca, betel con tabaco añadido, betel sin tabaco añadido	Cavidad oral, faringe, esófago	Hígado	
Consumo alcohol	Cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon y recto, seno.	Páncreas	Riñón, linfoma no Hodgkin
Acetaldehído asociado con el consumo de alcohol	Esófago, cabeza y cuello		
Pescado salteado estilo chino	Nasofarínge	Estómago	
Emisiones procedentes de la combustión en interiores domésticos de carbón	Pulmón		

Fuente: adaptado de Secretan B, Straif K, et al. (14)

alcohol y se acepta como una bebida que produce efectos placenteros y media algunas relaciones y encuentros sociales. Se produce mediante la fermentación de los azúcares y almidones por la levadura. Los principales tipos de bebidas alcohólicas y su contenido de alcohol son los siguientes:

1. Cervezas y sidras duras: 3%- 7% de alcohol.
2. Vinos: 9%- 15%.
3. Vinos fortificados con licores: 16%- 20%.
4. Licor o licores destilados: ginebra, ron, vodka y whisky producidos por la destilación del alcohol

a partir de granos fermentados, frutas o verduras: 35%- 40% (70-80 grados de alcohol) (17).

El Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo (18), considera que una bebida alcohólica estándar en Estados Unidos (EEUU) contiene 14 g de alcohol puro (0,6 onzas). Esta cantidad alcohol puro se encuentra en:

- 12 onzas de cerveza.
- 8 onzas licor de malta.
- 5 onzas de vino.

- 1,5 onzas o 1 copa de licor de 80 grados.

Las guías alimentarias del gobierno federal de 2010, de EEUU (19), consideran que:

1. El consumo moderado de alcohol consiste en una bebida al día para mujeres y hasta dos tragos por día para los hombres.
2. El exceso en el consumo describe una ingesta de más de tres bebidas cualquier día o es superior a siete bebidas por semana en mujeres y más de cuatro bebidas día o catorce bebidas a la semana en hombres.

Los hábitos y patrones de consumo repetitivo pueden conllevar problemas. Beber en exceso genera problemas de salud como: el maltrato, accidentes de tráfico, accidentes laborales, el alcoholismo y cáncer (20).

Los principales componentes de la mayoría de las bebidas alcohólicas son el etanol y el agua (21). Adicionalmente, contiene elementos volátiles y no volátiles. Los compuestos volátiles incluyen compuestos carbonil alifáticos, alcoholes, ácidos monocarboxílicos, ésteres, nitrógeno, sulfuro, componentes heterocíclicos y aromáticos. Los extractos no volátiles de las bebidas alcohólicas sin fermentar, incluyen: azúcar, ácidos di y tribásicos, colorantes, sustancias polifenólicas y tánicas y sales inorgánicas. Ocasionalmente, tiene aditivos tóxicos que no están permitidos para su uso en la producción comercial que se han identificado en las bebidas alcohólicas. Estos conforman aditivos tóxicos como el metanol, dietilenglicol y ácido cloroacético; o contaminantes como nitrosaminas, micotoxinas, etilcarbamato, pesticidas, bencenos, entre otros (3).

a. El metabolismo del etanol

El etanol se metaboliza en acetaldehído por tres vías principales:

1. La alcohol deshidrogenasa (ADH).
2. El etanol microsomal citocromo P450 oxidasa (CYP).
3. Sistema de catalasa – H₂SO₂.
4. El acetaldehído se oxida a acetato principalmente por el acetaldehído deshidrogenasa (22).

Los cuatro parámetros farmacocinéticos: absorción, distribución, metabolismo y excreción que definen el nivel de etanol y sus metabolitos en los diferentes tejidos son relevantes. La absorción inicia en la mucosa digestiva alta y el estómago, aunque se realiza principalmente por difusión simple en el intestino delgado. La distribución, depende del agua corporal total, a mayor porcentaje graso y menor agua corporal total, mayor distribución. El metabolismo y la excreción se realizan principalmente a nivel hepático por oxidación (90%) y el restante, en la mucosa gastrointestinal, renal y otros fluidos (23).

b. El efecto cancerígeno del alcohol

La evidencia epidemiológica disponible sobre el efecto cancerígeno del consumo de bebidas alcohólicas no depende del tipo de bebida alcohólica, sino del ingrediente común: el etanol. Después de la ingesta de bebidas alcohólicas, el etanol se convierte en acetaldehído que finalmente se oxida en acetato. Tanto para el etanol como para el acetaldehído se ha demostrado el efecto cancerígeno. Asimismo, es evidente el efecto sinérgico existente entre el consumo de alcohol y el tabaco sobre el riesgo de desarrollar cáncer (3).

Se han identificado múltiples formas en las que el alcohol puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer incluyendo:

1. El metabolismo (descomposición) de etanol en acetaldehído, sustancia química tóxica y un probable carcinógeno humano. El acetaldehído puede dañar el ADN y algunas proteínas (24).

2. La generación de especies reactivas de oxígeno a través de la oxidación.
3. La disminución de la capacidad de descomponer y absorber una variedad de nutrientes que pueden estar asociados con el riesgo de cáncer, incluyendo la vitamina A, el complejo B, el ácido fólico, la vitamina C, vitamina D, vitamina E y los carotenoides.
4. El incremento en los niveles sanguíneos de estrógeno, hormona sexual ligada al incremento del riesgo de manifestar cáncer de seno.

El efecto sinérgico vinculante del consumo de tabaco y el alcohol y su incidencia en el desarrollo del cáncer, se ha comprobado en los estudios epidemiológicos que muestran que los consumidores de estas dos sustancias tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe y el esófago, que las personas que consumen alcohol o tabaco solo. De hecho, para el cáncer oral y faríngeo, el riesgo asociado con el uso de alcohol y tabaco es multiplicativo (25).

c. El rol del acetaldehído en la carcinogénesis inducida por alcohol

En la década pasada, algunos estudios epidemiológicos en portadores heterocigotos de la enzima ALDH inactiva evidenciaron que la deficiencia en la oxidación de acetaldehído en acetato aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer relacionado con alcohol, específicamente para el cáncer esofágico. Adicionalmente, se ha comprobado el rol que desempeña el acetaldehído en la carcinogénesis inducida por alcohol dado su efecto citotóxico, genotóxico, mutagénico y clastógeno.

d. La genotoxicidad del acetaldehído y el etanol

La genotoxicidad del acetaldehído se ha relacionado con la formación de aductos de ADN, tales como el N2-etil-2-deoxiguanosina (N2EtdG) (26),

N2-(2,6-dimetil-1,3-dioxano-4-il), desoxiguanosina (N2-DIO-dG) (27). Posteriormente, si persiste la exposición constante a acetaldehído, se estimula la mutagenicidad de los derivados de aductos de ADN. La genotoxicidad del etanol, se ha manifestado por la presencia de aberraciones cromosómicas y de células con micronúcleos (28), aneuploidia en espermatozoides (29), generación de aductos de ADN (30) y de productos de peroxidación lipídica.

e. Predisposición genética, cáncer y alcohol

La relación entre la predisposición genética y el riesgo de desarrollar cáncer por el consumo de alcohol se encuentra asociada a los genes que codifican las enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol (descomposición) (31). Por ejemplo, una forma en la cual el cuerpo metaboliza el alcohol es a través de la actividad del alcohol deshidrogenasa o ADH. Muchas personas de origen chino, coreano y sobre todo, descendientes de japoneses describen una versión del gen de la SDH que codifica para una forma 'superactiva' de la enzima. Esta enzima acelera la conversión de etanol a acetaldehído tóxico. Como resultado, se acumula acetaldehído, aumentando el riesgo de cáncer de páncreas, por oposición a las personas que tienen una forma común de ADH (32).

Otra enzima, llamada aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), metaboliza el acetaldehído tóxico en sustancias no tóxicas. Algunas personas, particularmente de ascendencia asiática, cuentan con una variante del gen de la ALDH2 que codifica para una forma defectuosa de la enzima conduciendo a la acumulación de acetaldehído en el cuerpo cuando beben alcohol. La acumulación de acetaldehído trae consigo la ocurrencia de efectos desagradables (incluyendo enrojecimiento facial y palpitaciones cardíacas) y disminuye la tolerancia al alcohol y, por ende, su ingesta. Por lo tanto, la mayoría de las personas que presentan la forma defectuosa

de ALDH2 presentan un bajo riesgo de desarrollar cánceres relacionados con el alcohol.

Sin embargo, algunas personas con la forma defectuosa de ALDH2 pueden llegar a ser tolerantes a los efectos desagradables de acetaldehído y consumir grandes cantidades de alcohol. Los estudios epidemiológicos han demostrado que estas personas se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago, cánceres de cabeza y cuello, que los individuos con la enzima totalmente activa que beben cantidades similares de alcohol. Estos aumentos del riesgo se observan solo entre las personas que portan la variante ALDH2 y beben alcohol, mas no, en personas portadoras de la variante que no beben alcohol (33).

f. Resumen de la evidencia de carcinogenicidad del alcohol

Existe suficiente evidencia en humanos sobre el efecto carcinogénico del consumo de alcohol. El consumo regular de alcohol produce cáncer en la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, colon, recto e hígado (carcinoma hepatocelular) y cáncer de mama. Se ha establecido una asociación del consumo de esta sustancia con el cáncer de páncreas y hay evidencia que sugiere la baja carcinogenicidad del alcohol en cáncer de riñón y linfoma no Hodgkin. Del mismo modo, se ha comprobado el efecto carcinogénico en humanos por el acetaldehído asociado con el consumo de bebidas alcohólicas relacionándolo con el desarrollo de cáncer de esófago y tracto aerodigestivo superior. Concluyendo, el consumo diario de 50 g de alcohol aumenta riesgo de presentar cáncer de dos a tres veces en comparación con el riesgo expresado en los no bebedores.

La cafeína

El café constituye una bebida de amplio consumo en el mundo e incluye una gran variedad de

componentes que pueden tener implicación potencial en la salud. La cafeína, el ácido clorogénico y los diterpenos son componentes importantes del café. Las investigaciones sobre los efectos de esta sustancia han encontrado el impacto significativo del café sobre el sistema cardiovascular y en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. Contrariamente a las creencias anteriores, el café se asoció con una reducción en la incidencia de diabetes y enfermedad hepática y la aparición de protección frente enfermedad de Parkinson. No obstante, debido a la insuficiencia de datos clínicos, la mayoría de casos se derivan de estudios observacionales (34).

Conflictos de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Al Instituto de envejecimiento y el Semillero de neurociencias y envejecimiento.

Referencias

1. López AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*. 1994 Sep; 3 (3): 242- 47. doi:10.1136/tc.3.3.242
2. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Ene; 368 (4): 351- 64. doi: 10.1056/NEJMsa1211127
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E A review of human

- carcinogens. 1ª Ed. Lyon: World Health Organization; 2012. 1- 538 pp.
4. Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures- cigarette smoke. Experimental and toxicologic pathology. *Exp Toxicol Pathol*. 2005 Jul; 57 (Suppl 1): 43-73.
 5. Rodgman A, Smith CJ, Perfetti TA. The composition of cigarette smoke: a retrospective, with emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol* 2000 Oct; 19 (10): 573- 95.
 6. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005 Mar; 57 (1): 79 - 115. doi: 10.1124/pr.57.1.3
 7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004; 83: 1- 1438.
 8. Hecht SS. Progress and challenges in selected areas of tobacco carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2008; 21 (1): 160- 71. doi: 10.1021/tx7002068
 9. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008 Oct; 455 (7216): 1069-75. doi: 10.1038/nature07423
 10. Schuller HM. Is cancer triggered by altered signalling of nicotinic acetylcholine receptors? *Nat Rev Cancer*. 2009 Mar; 9 (3): 195-205. doi: 10.1038/nrc2590
 11. Szeliga J, Dipple A. DNA adduct formation by polycyclic aromatic hydrocarbon dihydrodiol epoxides. *Chem Res Toxicol* 1998 Ene; 11 (1): 1-11. doi: 10.1021/tx970142f
 12. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep ; 2 (4682): 739-748.
 13. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. 38. Lyon France: OMS; 1986. 35- 394
 14. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology*. 2009 Nov; 10 (11): 1033- 1034. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70326-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70326-2)
 15. Öberg M, Woodward A, Jaakkola MS, Peruga A, Prüss-Ustün A. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. 1. Switzerland: World Health Organization; 2010
 16. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol*. 2007 Oct; 36 (5): 1048- 59. DOI:10.1093/ije/dym158
 17. Strong KL, Bonita R. Investing in surveillance: a fundamental tool of public health. *Soz Praventivmed*. 2004; 49 (4): 269- 75. PMID: 15357529
 18. Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet oncol*. 2007 Abr; 8 (4): 292- 3. PMID: 17431955
 19. International Agency for Research on Cancer. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 96. Lyon France: OMS; 2010. 3- 1383.
 20. Vasiliou V, Pappa A, Estey T. Role of human aldehyde dehydrogenases in endobiotic and xenobiotic metabolism. *Drug Metab Rev*. 2004 May; 36 (2): 279- 299. doi: 10.1081/dmr-120034001
 21. Jones AW. Urine as a biological specimen for forensic analysis of alcohol and variability in the urine-to-blood relationship. *Toxicol Rev*. 2006; 25 (1): 15- 35. PMID: 16856767
 22. Chao YC, Wang LS, Hsieh TY, Chu CW, Chang FY, Chu HC. Chinese alcoholic patients with esophageal cancer are genetically different from alcoholics with acute pancreatitis and liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Oct; 95 (10): 2958- 2964. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02328.x
 23. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb; 18 (2): 541- 550. doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0347
 24. Balbo S, Hashibe M, Gundy S, Brennan P, Canova C, Simonato L, et al. N2-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov; 17 (11): 3026- 32. doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0117
 25. Wang M, McIntee EJ, Cheng G, Shi Y, Villalta PW, Hecht SS. Identification of DNA adducts of acetaldehyde. *Chem Res Toxicol*. 2000 Nov; 13 (11): 1149- 57. PMID: 11087437
 26. Maffei F, Forti GC, Castelli E, Stefanini GF, Mattioli S, Hrelia P. Biomarkers to assess the genetic damage

- induced by alcohol abuse in human lymphocytes. *Mutat Res.* 2002 Feb; 514 (1- 2): 49- 58. PMID: 11815244
27. Harkonen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, Lähdele J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. ASCLEPIOS. A European Concerted Action on Occupational Hazards to Male Reproductive Capability. *Environ Mol Mutagen.* 1999; 34 (1): 39- 46. PMID:10462722
28. Frank A, Seitz HK, Bartsch H, Frank N, Nair J. Immunohistochemical detection of 1,N6-etheno-deoxyadenosine in nuclei of human liver affected by diseases predisposing to hepato-carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2004 Jun; 25 (6): 1027- 31. doi: 10.1093/carcin/bgh089
29. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol.* 2009 Feb; 10 (2): 173- 80. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70019-1
30. Kanda J, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Hiraki A, Watanabe M, et al. Impact of alcohol consumption with polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on pancreatic cancer risk in Japanese. *Cancer Sci.* 2009 Feb; 100 (2): 296- 302. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01044.x
31. Yokoyama A, Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Mar; 33 (3): 111- 21. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.04.003
32. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013 May; 75 (1): 7- 21. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.002

Recibido: 11 de noviembre de 2016.

Aceptado: 24 de febrero de 2017.

Correspondencia:

diegoandreschavarro@gmail.com
Diego Andrés Chavarro Carvajal