

Artículo original

Distribución del contenido de cadmio en los diferentes componentes de cigarrillos comercializados en Venezuela después de fumados.

Distribution of cadmium content in the different components of cigarettes marketed in Venezuela after smoking.

Guillén Juan Carlos^{1*}, Petit de Peña Yaneira², Vicuña-Fernández Nelson³, Briceno Luisa Carolina¹.

¹Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Escuela de Farmacia, Departamento de Análisis y Control. ²Facultad de Ciencias, Departamento de Química, Laboratorio de Espectroscopia Molecular. ³Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología y Toxicología. Universidad de Los Andes, Mérida C.P. 5101, República Bolivariana de Venezuela.

Recibido: septiembre de 2022-Aceptado: noviembre de 2022

RESUMEN

En este trabajo se efectuó caracterización del contenido de cadmio (Cd) en cenizas, filtros y humo total de 24 muestras de cigarrillos de diferentes marcas comercializadas en la ciudad de Mérida-Venezuela. Para ello, se diseñó y desarrolló una máquina fumadora que permite simular de algún modo el comportamiento de los fumadores con el objetivo de establecer un modelo de la tasa de transferencia de este metal al humo y su retención en cenizas y filtros, después de fumados bajo las condiciones estándares de fumada utilizando los métodos ISO/FTC 3308:2000(E), Intensivo Canadiense (IC) y Humano. La concentración de Cd obtenida en las muestras de ceniza y filtros para cada marca y método de fumado, varió en un rango de concentraciones de 0,09-1,49 µg/g y 0,002-0,024 µg/filtro respectivamente, observándose que el método IC se ajusta un poco más al comportamiento de un fumador humano que el método ISO/FTC. En este estudio se encontró evidencia experimental que la tasa de transferencia del Cd puede deberse a su volatilidad y reactividad, de modo que la cantidad secuestrada en la ceniza es de 10-30% del

contenido total en el cigarrillo, mientras que la retención en los filtros con carbón activado fue entre un 0,5-3%, movilizándose alrededor de un 70-90% directamente al humo principal y/o lateral, aumentando la exposición en los fumadores y los fumadores pasivos.

PALABRAS CLAVES

Cadmio, tabaco, cigarrillo, cenizas, filtros, maquina fumadora.

ABSTRACT

The characterization of cadmium (Cd) content in ashes, filters and total smoke of 24 samples of cigarettes with different brands marketed in the city of Merida-Venezuela was carried out. For this purpose, a smoking machine was designed and developed to simulate in some way the behavior of smokers, with the objective of establishing a model of the rate of transfer of this metal to the smoke and its retention in ashes and filters, after smoking under standard smoking conditions using the ISO/FTC 3308:2000(E), Canadian Intensive (IC), and human methods. The Cd concentration

obtained in the ash and filter samples for each brand and smoking method varied over a range of concentrations from 0.09-1.49 $\mu\text{g/g}$ and 0.002-0.025 $\mu\text{g/filter}$ respectively, noting that the **IC** method adjust a little more to the behavior of a human smoker than the **ISO/FACT** method. In this study, experimental evidence was found that the transfer rate of **Cd** may be due to its volatility and reactivity, so that the amount of ash sequestered is 10-30% of the total content in the cigarette, while the retention in the activated carbon filters was between 0.5-3%, mobilizing about 70-90% directly to the main or side smoke, increasing the exposure not only to smokers but also to passive smokers.

KEY WORDS

Cadmium, tobacco, cigarette, ash, filter, machine-smoking.

INTRODUCCIÓN

El cadmio (**Cd**) es un metal pesado tóxico relacionado con el cáncer de pulmón, próstata, páncreas y riñón, por tal razón, ha sido clasificado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y el Programa Nacional de Toxicología de los EE. UU como carcinógeno de categoría 1 [1-3]. Asimismo, este metal se ha asociado al desarrollo de importantes patologías como insuficiencia renal y hepática [4,5], alteraciones en el desarrollo neurológico [6], enfermedades cardiovasculares [7-10] y respiratorias [11-13].

En ausencia de exposición ocupacional específica, las principales fuentes de captación de **Cd** son los alimentos y el cigarrillo [14-16]. Se ha sabido, desde hace algunas décadas que el humo de cigarrillo proveniente de la combustión del tabaco, tiene el potencial de generar cantidades peligrosas de metales pesados [17]. La presencia de estos metales en el cigarrillo, se debe a la capacidad de la planta de tabaco (*Nicotiana tabacum* L.) de acumular cantidades relativamente altas de metales pesados de su entorno de crecimiento, acumulándose principalmente en sus partes aéreas [3,17,18], esta planta posee una capacidad

específica e inusualmente alta, de absorber el **Cd** del suelo y de acumularlo en las raíces y las hojas [19,20].

Debido a la exposición al **Cd** junto con el plomo, arsénico y níquel en fumadores y fumadores pasivos, el comité de expertos de regulaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), seleccionó estos metales como tóxicos prioritarios que deben ser reportados en los informes sobre los constituyentes del humo del cigarrillo [3, 21, 22]. Además, el **Cd** ha sido incluido en diferentes listas de priorización de los constituyentes del tabaco que deben ser reportados según las regulaciones de países como Estados Unidos y Canadá [23,24].

En los últimos 30 años el contenido de **Cd** en las diferentes marcas de cigarrillos producidos a nivel mundial, ha sido objeto de estudio por diversos investigadores, estimando que el contenido promedio de este metal se encuentra en el orden de $1,72 \pm 0,81 \mu\text{g/g}$ de masa seca (**MS**) para un rango entre 0,10-6,10 $\mu\text{g/g MS}$ [14,25]. En Venezuela son muy pocos los estudios reportados, Petit y cols. en 2014 [14], estimaron que el contenido de **Cd** en las principales marcas de cigarrillos comercializados en Venezuela osciló entre 0,34-2,12 $\mu\text{g/g MS}$ para un promedio ($n=17$) de $0,91 \pm 0,52 \mu\text{g/g MS}$.

Por esta razón, desde el punto de vista toxicológico, es de gran importancia establecer la cantidad de **Cd** que un fumador inhala directamente del humo principal hacia los pulmones y la cantidad que inhala los fumadores pasivos en el humo lateral. La entrega de **Cd** al humo de los cigarrillos durante su combustión, puede abordarse como una combinación de varios factores que incluyen la cantidad de este elemento presente en el tabaco, la tasa de transferencia que se ve afectada por el diseño del cigarrillo y las diferentes especies químicas que forme con los componentes presentes en la fase gaseosa del humo durante la combustión del tabaco [16].

En los diferentes estudios han estimado que alrededor del 15-30% del **Cd** contenido en el cigarrillo queda en las cenizas [8,26-32], otra porción entre 1,6-20% queda retenido por el filtro del cigarrillo [8,16,28,30-36] y aproximadamente 40-70% pasa al humo [8,16,26-28,30,31,33].

La distribución en el humo principal puede variar entre el 4,4-13,6% [37-41] y en el humo lateral entre 26,1-57,8% [38,39,41].

Para establecer la distribución de los componentes químicos presentes en los cigarrillos generados durante su combustión, se han desarrollado máquinas fumadoras que intentan de algún modo simular el comportamiento fumador de los seres humanos, con el propósito de determinar el contenido de alquitrán, nicotina y monóxido de carbono en el humo del cigarrillo cuando estos se fuman bajo condiciones estándares definidas, para así obtener parámetros analíticos característicos para cada marca comercializada [42]. Dentro de estas condiciones estándar de fumada para el análisis de rutina de los cigarrillos utilizando las máquinas fumadoras, se encuentra la descrita por la Organización Internacional de Normalización (ISO), en su método estándar ISO 3308:2000(E) [43]. Sin embargo, este método estándar no representa la conducta real de fumar de los seres humanos, ya que los fumadores son capaces de variar su ingesta de humo sobre una amplia gama de ajuste de diversos parámetros a sus necesidades personales [42]. De hecho, el comité científico de asesoramiento científico de la OMS en su convenio marco para el control del tabaco, recomiendan que el método ISO/FTC para las pruebas con cigarrillos adolecen de graves deficiencias; es por ello, que recomiendan estar suplementado con protocolos de inhalación más intensivos, que se adapten a las conductas reales de los fumadores, tales como los métodos estándar conocidos como Massachusetts e Intensivo Canadiense (IC) [44].

Para evaluar la emisión de metales durante la combustión del cigarrillo, se han diseñado un sin número de máquinas fumadoras específicas que incorporan una cámara de fumada, una boquilla para sostener el filtro, una bandeja para recolectar las cenizas y sistemas para la recolección de partículas provenientes del humo. Varios de estos diseños sencillos han sido reportados en la bibliografía para el análisis de metales en cigarrillos durante y después de su combustión [30,31,39,45-47], fumados bajo los métodos estándares de fumada.

En este sentido, en el presente trabajo se desarrolló una metodología analítica que involucra el diseño de una máquina fumadora para la

caracterización del contenido de Cd en cenizas, filtro y humo total de cigarrillos comercializados en Mérida-Venezuela, con el objetivo de establecer un modelo de la tasa de transferencia de este metal al humo y su retención en cenizas y filtros, después de fumados bajo las condiciones de fumada establecidas por los métodos ISO/FTC e IC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material de laboratorio: Todos los reactivos utilizados fueron de grado analítico y el agua de 18 M Ω /cm a 25°C se obtuvo de un sistema purificador de agua, Barnstead, Nanopure Infinity® UV (Iowa, EE. UU). La solución patrón de 1000 mg/L de Cd se preparó disolviendo 1,0000 g del metal (99,99% de pureza, Merck, Alemania) en un volumen de ácido nítrico concentrado (J.T. Baker, Holanda, 65% m/m) y diluido a 1 L con ácido nítrico al 1% v/v. Las soluciones estándar de trabajo entre 0,5-8 μ g/L, fueron preparadas diariamente, ajustadas a un pH de 2,0 con ácido nítrico. Como agente quelante se utilizó una solución acuosa de pirrolidinditiocarbamato de amonio (APDC, Sigma Chemicals, Alemania, 99% m/m) al 0,20% m/v y como solvente de elución se utilizó metilisobutil cetona (MIBK, J.T. Baker, Holanda, 99% v/v). Para el tratamiento de las muestras se utilizó ácido nítrico y peróxido de hidrógeno (Riedel-de Haën, Alemania, 30-34% v/v).

Instrumentación: Para la cuantificación de Cd se utilizó un espectrómetro de absorción atómica marca Varian Spectra 110, equipado con un sistema de bola de impacto en el nebulizador y una lámpara de cátodo hueco de Cd marca Varian; la longitud de onda y la corriente de lámpara usadas fueron 228,8 nm y 4 mA, respectivamente y el flujo de acetileno/aire de 1,0/5,0 L/min.

Para el funcionamiento de la máquina fumadora se utilizó una bomba de vacío marca Welch® (Thomas Industries INC, Skokie, EE. UU), una bomba de aire marca Shiruba® (Power Aquarium Enterprise Co, Taichung, China), un temporizador GraLab900 (Ohio, EE. UU), un flujómetro de aire (Platon NG Series, Reino Unido) y tuberías de politetrafluoroetileno.

Finalmente, para el tratamiento de las muestras se empleó un microondas Astronic (Chicago,

EE. UU), un baño ultrasónico Branson 1210 (Danbury, EE. UU), una bomba peristáltica Gilson Minipuls-3 (Ohio, EE. UU), un temporizador GraLab900 (Ohio, EE. UU) y tuberías de cloruro de polivinilo y politetrafluoroetileno.

Metodología analítica para la cuantificación de cadmio: Para la cuantificación del metal se utilizó una configuración de inyección de flujo con un sistema de preconcentración en columna, acoplado a un espectrómetro de absorción atómica con llama como sistema de detección (FI-FAAS), desarrollada y optimizada por Petit y cols. en 2014 [14].

Muestras reales. Se utilizaron 24 marcas de cigarrillos de diferentes precios, adquiridos en la ciudad de Mérida-Venezuela. Las mismas fueron separadas en dos grupos: en el primer grupo se encuentran las marcas comercializadas legalmente (M1-M13) y el segundo grupo correspondiente a las marcas comercializadas ilegalmente o contrabando de otros países (M14-M24).

Para este estudio se utilizaron cuarenta (40) cigarrillos (dos cajetillas) por marca, para un total de 850 cigarrillos analizados antes y después de fumados, los mismos fueron separados en tres grupos bajo el siguiente protocolo:

- ✓ Un grupo de 10 cigarrillos por marca (240 cigarrillos), fue destinado para el análisis del contenido total de **Cd** presente en el tabaco.
- ✓ Otro grupo de 20 cigarrillos por marca (480 cigarrillos), fue utilizado para el análisis de la ceniza y filtros después de fumados por la máquina fumadora, ajustada a las condiciones descritas por el Método **ISO/FT C3308:2000(E)** y el Método **IC**, descritos en la Tabla 1.
- ✓ Finalmente un grupo de 10 cigarrillos de solo las marcas (130 cigarrillos) comercializadas legalmente en el país (M1-M13), fueron fumadas por dos (02) fumadores humanos voluntarios, los cuales fumaron cada uno cinco (05) cigarrillos de cada marca, bajo las condiciones normales de consumo.

TABLA 1.
Condiciones estándar de las máquinas fumadoras [42]

Método	Volumen de inhalación (mL)	Duración de la aspiración (s)	Intervalo de aspiración (s)	Boquilla de soporte del filtro (mm)	Orificios de ventilación (%)	Flujo de aire en la cámara (mL/s)
ISO/FTC	35 ± 0,3	2 ± 0,02	60 ± 0,5	9,0 ± 0,5	100	17,5
Canadiense "Método Intensivo"	55 ± 0,3	2 ± 0,02	30 ± 0,5	Cubre todo el filtro	0	10,5

Máquina fumadora: Se diseñó en el laboratorio una máquina fumadora analítica (Fig. 1) para el fumado de los cigarrillos bajo estudio, la misma permite simular de algún modo el comportamiento de los fumadores humanos. Para su desarrollo se sustentó en algunas modelos de máquinas reportados previamente en la bibliografía para el análisis de metales durante y después de fumado un cigarrillo [44,65]. Tal como se muestra en la Fig. 1, la máquina fumadora consta de varias partes:

- 1) Una cámara de fumada de forma cilíndrica hecha de vidrio de borosilicato, la misma fue diseñada en el laboratorio y elaborada en el taller de soplado de vidrio de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes; Mérida - Venezuela. Dicha cámara posee 10 cm de largo y 5 cm de diámetro, en uno de sus

extremos tiene una conexión esmerilada en donde se acopla la boquilla que sostiene el cigarrillo durante el proceso de combustión, en el otro extremo más estrecho cuenta con una salida que posee una llave esmerilada hacia la trampa de gases y en el centro tiene una entrada que permite la conexión de una bomba neumática de aire.

- 2) Una boquilla impermeable al humo elaborada de vidrio esmerilado, en uno de sus extremos se conecta a la bomba de succión y el otro extremo se acopla a un conector hecho de teflón que funciona como boquilla, donde se ajusta el cigarrillo desde el extremo trasero del filtro.
- 3) Una bomba de succión controlada por un temporizador, que permite la inhalación o puff

- del humo principal. Esta bomba se conecta a la boquilla mediante tuberías de teflón que poseen diámetros internos diferentes (1,2 y 1,5 mm), que permiten graduar el flujo de humo inhalado por la bomba de succión.
- 4) Un sistema de filtración compuesto por un filtro de fibra de vidrio que impide que el alquitrán generado durante la combustión del cigarrillo, tape las tuberías, contamine y deteriore la bomba de succión.

- 5) Una bomba neumática que incorpora un flujo de aire constante mediante un flujómetro a la cámara de fumada, simulando la corriente de aire normal en un ambiente abierto y un flujo de oxígeno adecuado para la combustión del cigarrillo, además se incorpora una válvula check que impide el retorno del humo.
- 6) Una trampa de humo o gases conectado a un sistema de vacío, que permite la extracción del humo lateral de la cámara de fumada, entre cada puff realizado.

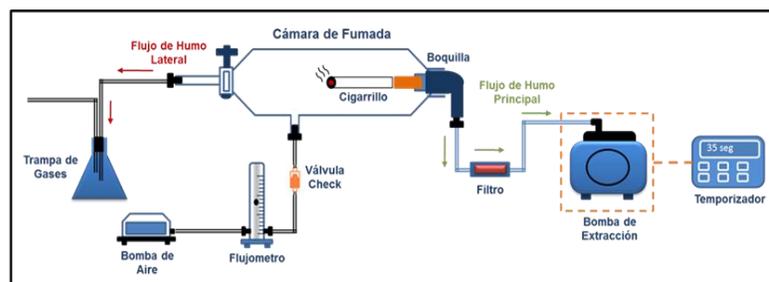


Fig. 1. Máquina fumadora diseñada en el laboratorio para la combustión controlada de los cigarrillos, para la determinación de Cd presente en el cigarrillo.

Funcionamiento de la máquina: El funcionamiento de la máquina fumadora descrita en la Fig. 1, consta de dos etapas: **a)** primera etapa de succión o puff, se inicia por acción del temporizador que activa la bomba de vacío o succión por un tiempo de 2 s, para inhalar o succionar un volumen estandarizado de humo principal del cigarrillo. **b)** segunda etapa o período de espera por un tiempo preestablecido que simula el tiempo que un fumador espera entre inhalada e inhalada, en este tiempo la trampa de gases desaloja el humo secundario del cigarrillo de la cámara y simultáneamente una bomba neumática incorpora a la misma un volumen constante predeterminado de aire, para mantener las condiciones normales de la combustión, finalmente el temporizador vuelve a accionar la bomba de succión para comenzar de nuevo el ciclo hasta que se consuma completamente el cigarrillo.

Tratamiento y análisis de muestras: Para cada marca de cigarrillo en estudio, se estableció el número promedio de puff o inhalaciones necesarias para consumir completamente los cigarrillos. Para las muestras de filtros en estudio, se procedió inicialmente a obtener sus dimensiones (largo y

diámetro) y a clasificarlos según la presencia o ausencia de carbón activado (CA).

Tratamiento del tabaco: El tratamiento y análisis del contenido total de Cd presente en el tabaco de las muestras de cigarrillos descritas anteriormente, fueron previamente reportadas por Petit y cols. en 2014 [14].

Una vez fumados los cigarrillos, las muestras (cenizas y filtros) por marca y método usado, fueron recolectas por separado en contenedores cerrados y bolsas herméticas respectivamente, para ser almacenadas en desecadores y protegerlos de la humedad hasta su posterior análisis. El tratamiento de las muestras previo a la cuantificación del analito se llevó a cabo bajo el siguiente protocolo:

Tratamiento de las cenizas: Para garantizar la disolución completa del analito de interés, las cenizas fueron tratadas a través de una digestión ácida asistida con microondas, para ello, se pesó 0,5000 g de cada muestra, se trató usando una mezcla de $\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}_2$ (4:2), una potencia de microondas de 210 W y un tiempo de digestión total de 8 min. Al completar la digestión, las muestras se diluyeron con agua 18 M Ω /cm hasta 50 mL, para finalmente ser filtradas con papel filtro Whatman 40 y eliminar los residuos remanentes.

Tratamiento de los filtros: Se diseñó un sistema de extracción continua del metal asistida con ultrasonido y una celda cerrada especial para contener la muestra (filtros) durante el proceso de extracción, sin que exista una destrucción total de la muestra. Dicho sistema consiste en un flujo cerrado proporcionado por una bomba peristáltica, que es accionada por un temporizador para controlar eficientemente los tiempos de extracción, permitiendo a la solución extractante pasar repetidamente durante el tiempo de extracción a través de la celda. Para ello, se utilizó el HNO_3 como ácido extractante a una concentración de 0,01 y 0,40 mol/L para los filtros sin CA y con CA respectivamente, un flujo de extracción de 2 mL/min, un volumen de ácido extractante de 15 mL y un tiempo de extracción de 15 min.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Método analítico para la cuantificación de Cd: Para cada una de las muestras bajo estudio fue determinada usando la configuración FI-FAAS, desarrollada y optimizada por Petit y cols. en 2014 [14].

Análisis de muestras: Inicialmente se procedió a obtener las dimensiones de los filtros y a clasificarlos según la presencia o ausencia de CA. Como se observa en la Tabla 2, en 17 de las 24 muestras en estudio se evidencia la presencia de CA granulado disperso dentro de la membrana de acetato de celulosa, de las cuales once (11) son muestras comercializadas legalmente en el país.

TABLA 2.

Comparación de las concentraciones ($\mu\text{g Cd}$ / cigarrillo) y porcentaje de cadmio presente el tabaco, ceniza, filtros y su estimación en el humo para las diferentes marcas de cigarrillo y método de fumado usado.

Muestra	Presencia de carbón activado (CA)	Método	Contenido total de Cd en el cigarrillo ($\mu\text{g Cd/cigarrillo} \pm \text{DE}$)	Contenido de Cd en ceniza ($\mu\text{g Cd/ceniza} \times \text{cigarrillo} \pm \text{DE}$)	%Cd Ceniza	Contenido de Cd en Filtro ($\mu\text{g Cd/filtro} \pm \text{DE}$)	%Cd Filtro	*Contenido estimado en el humo del cigarrillo ($\mu\text{g Cd/humo}$)	%Cd estimado en el humo del cigarrillo
M1	Si	ISO	$0,867 \pm 0,034$	$0,171 \pm 0,009$	19,71	$0,0166 \pm 0,0007$	1,91	0,679	78,38
		IC		$0,153 \pm 0,009$	17,70	$0,0245 \pm 0,0013$	2,82	0,688	79,35
		Humano		$0,155 \pm 0,009$	17,82	$0,0211 \pm 0,0011$	2,43	0,691	79,74
M2	Si	ISO	$0,677 \pm 0,161$	$0,116 \pm 0,004$	17,07	$0,0125 \pm 0,0006$	1,85	0,549	81,08
		IC		$0,0345 \pm 0,0020$	5,10	$0,0171 \pm 0,0009$	2,53	0,623	92,08
		Humano		$0,0414 \pm 0,0025$	6,12	$0,0150 \pm 0,0008$	2,22	0,620	91,66
M3	Si	ISO	$0,571 \pm 0,014$	$0,112 \pm 0,004$	19,61	$0,0013 \pm 0,0001$	0,23	0,458	80,16
		IC		$0,0408 \pm 0,0014$	7,15	$0,0054 \pm 0,0004$	0,95	0,525	91,90
		Humano		$0,0444 \pm 0,0018$	7,78	$0,0063 \pm 0,0003$	1,10	0,520	91,12
M4	No	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							
		Humano							
M5	Si	ISO	$1,097 \pm 0,118$	$0,250 \pm 0,004$	22,81	$0,0075 \pm 0,0003$	0,68	0,839	76,50
		IC		$0,131 \pm 0,008$	11,96	$0,0261 \pm 0,0014$	2,38	0,939	85,66
		Humano		$0,145 \pm 0,006$	13,18	$0,0179 \pm 0,0010$	1,63	0,934	85,18

*Contenido estimado de Cd en el humo del cigarrillo (principal y/o lateral) obtenido: $\mu\text{g Cd Humo} = \mu\text{Cd Total} - (\mu\text{Cd ceniza} + \mu\text{Cd filtro})$ [8,28].
 ND: no detectable. SF: sin filtro. (-): No calculado.

TABLA 2.

Comparación de las concentraciones ($\mu\text{g Cd}$ / cigarrillo) y porcentaje de cadmio presente el tabaco, ceniza, filtros y su estimación en el humo para las diferentes marcas de cigarrillo y método de fumado usado. (Continuación)

Muestra	Presencia de carbón activado (CA)	Método	Contenido total de Cd en el cigarrillo ($\mu\text{g Cd/cigarrillo} \pm \text{DE}$)	Contenido de Cd en ceniza ($\mu\text{g Cd/ceniza} \times \text{cigarrillo} \pm \text{DE}$)	%Cd Ceniza	Contenido de Cd en Filtro ($\mu\text{g Cd/filtro} \pm \text{DE}$)	%Cd Filtro	*Contenido estimado en el humo del cigarrillo ($\mu\text{g Cd/humo}$)	%Cd estimado en el humo del cigarrillo
M6	Si	ISO	0,563 \pm 0,026	0,0675 \pm 0,0032	12,00 4,58 6,50	0,0025 \pm 0,0008	0,44	0,493	87,56
		IC		0,0258 \pm 0,0011		0,0157 \pm 0,0009	2,79	0,521	92,63
		Humano		0,0366 \pm 0,0010		0,0069 \pm 0,0003	1,23	0,519	92,27
M7	Si	ISO	1,049 \pm 0,254	0,183 \pm 0,003	17,48	0,0081 \pm 0,0005	0,77	0,858	81,48
		IC		0,0913 \pm 0,0035	8,70	0,0142 \pm 0,0006	1,35	0,950	89,94
		Humano		0,0801 \pm 0,0034	7,72	0,0111 \pm 0,0004	1,06	0,958	91,31
M8	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							
		Humano							
M9	Si	ISO	0,276 \pm 0,068	0,0384 \pm 0,0016	13,89	0,0034 \pm 0,0006	1,23	0,225	81,26
		IC		0,0220 \pm 0,0014	7,96	0,0062 \pm 0,0003	2,24	0,248	89,80
		Humano		0,0294 \pm 0,0013	10,64	0,0054 \pm 0,0009	1,95	0,262	87,41
M10	Si	ISO	0,334 \pm 0,027	0,0410 \pm 0,0018	12,27	0,0055 \pm 0,0009	1,64	0,288	86,09
		IC		0,0200 \pm 0,0012	5,98	0,0064 \pm 0,0009	1,92	0,308	92,10
		Humano		0,0211 \pm 0,0011	6,31	0,0058 \pm 0,0010	1,74	0,307	91,95
M11	Si	ISO	0,215 \pm 0,058	0,0575 \pm 0,0021	26,74	0,0024 \pm 0,0001	1,12	0,155	72,14
		IC		0,0243 \pm 0,0007	11,30	0,0048 \pm 0,0003	2,23	0,186	85,04
		Humano		0,0218 \pm 0,0010	10,14	0,0049 \pm 0,0003	2,28	0,189	88,05
M12	No	ISO	0,219 \pm 0,043	0,0511 \pm 0,0020	23,37	ND	-	0,168	76,62
		IC		0,0255 \pm 0,0009	11,66			0,193	88,33
		Humano		0,0200 \pm 0,0004	9,15			0,199	90,85
M13	No	ISO	0,235 \pm 0,039	0,0192 \pm 0,0008	8,17	ND	-	0,216	91,83
		IC		0,0107 \pm 0,0009	4,55			0,224	95,45
		Humano		0,0165 \pm 0,0005	7,02			0,219	92,98
M14	No	ISO	0,358 \pm 0,029	0,0212 \pm 0,0008	5,92	ND	-	0,337	94,08
		IC		0,0161 \pm 0,0009	4,49			0,342	95,51
M15	No	ISO	0,439 \pm 0,038	0,0591 \pm 0,0013	13,46	ND	-	0,380	86,54
		IC		0,0403 \pm 0,0012	9,18			0,399	90,82

*Contenido estimado de Cd en el humo del cigarrillo (principal y/o lateral) obtenido: $\mu\text{g Cd Humo} = \mu\text{Cd Total} - (\mu\text{Cd ceniza} + \mu\text{Cd filtro})$ [8,28].

ND: no detectable. SF: sin filtro. (-): No calculado.

TABLA 2.

Comparación de las concentraciones ($\mu\text{g Cd}$ / cigarrillo) y porcentaje de cadmio presente el tabaco, ceniza, filtros y su estimación en el humo para las diferentes marcas de cigarrillo y método de fumado usado. (Continuación)

Muestra	Presencia de carbón activado (CA)	Método	Contenido total de Cd en el cigarrillo ($\mu\text{g Cd/cigarrillo} \pm \text{DE}$)	Contenido de Cd en ceniza ($\mu\text{g Cd/ceniza} \times \text{cigarrillo} \pm \text{DE}$)	%Cd Ceniza	Contenido de Cd en Filtro ($\mu\text{g Cd/filtro} \pm \text{DE}$)	%Cd Filtro	*Contenido estimado en el humo del cigarrillo ($\mu\text{g Cd/humo}$)	%Cd estimado en el humo del cigarrillo
M16	SF	ISO	$0,832 \pm 0,124$	$0,224 \pm 0,003$	26,89	SF	-	0,608	73,11
		IC		$0,118 \pm 0,004$	14,22			0,714	85,78
M17	No	ISO	$0,408 \pm 0,010$	$0,0782 \pm 0,0014$	19,18	ND	-	0,330	80,82
		IC		$0,0357 \pm 0,0012$	8,75			0,372	91,24
M18	Si	ISO	$0,440 \pm 0,079$	$0,0362 \pm 0,0011$	8,23	$0,0016 \pm 0,0004$	0,36	0,402	91,41
		IC		$0,0307 \pm 0,0010$	6,98	$0,0046 \pm 0,0005$	1,05	0,405	91,98
M19	Si	ISO	$0,484 \pm 0,011$	$0,103 \pm 0,001$	21,23	$0,0073 \pm 0,0003$	1,51	0,374	77,27
		IC		$0,0620 \pm 0,0013$	12,80	$0,0080 \pm 0,0004$	1,65	0,414	85,55
M20	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
	IC								
M21	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							
M22	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							
M23	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							
M24	Si	ISO	ND	ND	-	ND	-	-	-
		IC							

*Contenido estimado de Cd en el humo del cigarrillo (principal y/o lateral) obtenido: $\mu\text{g Cd Humo} = \mu\text{Cd Total} - (\mu\text{Cd ceniza} + \mu\text{Cd filtro})$ [8,28].
 ND: no detectable. SF: sin filtro. (-): No calculado.

La masa promedio obtenida de los cigarrillos (tabaco, papel y filtro) fue de $0,88 \pm 0,05$ g, con un contenido medio de tabaco de $0,66 \pm 0,07$ g, para una longitud promedio de los cigarrillos de $73,8 \pm 6,3$ mm.

La cantidad promedio de ceniza producida durante la combustión de cada cigarrillo fue de $0,12 \pm 0,02$ g, lo que nos indica que la masa de ceniza originada durante la combustión representa una media de $17,81 \pm 0,98\%$ del peso total de tabaco o el $13,34 \pm 0,97\%$ del peso total de los cigarrillos.

Concentración de Cd en las muestras de tabaco de los cigarrillos: La concentración de Cd obtenida en las muestras de tabaco de las diferentes marcas de cigarrillos descrita en la Tabla 2, fue previamente reportada por Petit y cols. en 2014 [28]. Obteniendo que la media (n=17) de Cd en las marcas de cigarrillos estudiadas fue de $0,91 \pm 0,52$

$\mu\text{g/g}$ de masa seca (MS) (para un rango $0,34 - 2,12$ $\mu\text{g/g}$) o de $0,55 \pm 0,33$ $\mu\text{g/cigarrillo}$ (para un rango $0,21-1,29$ $\mu\text{g/cigarrillo}$). Para las muestras (M4, M8 y M20-M24), las concentraciones de Cd se encontraron por debajo del límite de detección (LD) de la metodología analítica utilizada.

Concentración de Cd en las muestras de ceniza: La concentración de Cd obtenida en las muestras de ceniza para cada marca y método de fumado utilizado se presentan en la Tabla 2, observándose que las concentraciones del analito en las muestras con niveles detectables de Cd (n=17), varían en un rango entre $0,09-1,49$ $\mu\text{g/g}$ de ceniza o de $0,01-0,25$ μg de Cd / ceniza producida por cigarrillo, encontrándose (ver Fig. 2A) que las muestras M1, M5, M7, M16 y M19 son las que poseen mayor concentración de Cd en sus cenizas, seguidas por $M2 > M3 > M17 > M6$ y el resto de

las muestras las concentraciones fueron más bajas, en aquellas marcas en donde no se obtuvo niveles detectables de **Cd** en el tabaco (M4, M8, M20-M24), tampoco se lograron niveles detectables de **Cd** en ceniza.

Si comparamos el porcentaje promedio de **Cd** presente en las cenizas por los tres métodos de fumada, encontramos que el mayor porcentaje se obtuvo durante la combustión bajo el método **ISO/FTC** ($17,46 \pm 6,38\%$), seguido por los métodos **IC** ($8,42 \pm 3,08\%$) y humanos ($8,40 \pm 2,18\%$). Al comparar el contenido de **Cd** para todas las muestras de ceniza obtenidas bajo el método **IC** con el método **ISO/FTC**, observamos que las muestras bajo el método **IC** fueron alrededor de $42,96 \pm 12,80\%$ inferiores a las obtenidas por el método **ISO/FTC**, al contrastar estadísticamente los porcentajes medios de **Cd** en las cenizas obtenidas después de fumar los cigarrillos por los dos métodos, se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias obtenidas en ambos métodos, lo que nos podría indicar que al aumentar la frecuencia en las inhalaciones y el volumen de humo inhalado, mayor cantidad **Cd** pasa al humo principal, disminuyendo así, la cantidad del metal que queda en las cenizas del cigarrillo después de fumado; el mismo escenario se presentó al establecer la diferencia entre el método de fumado **ISO/FTC** y humano.

Las concentraciones de **Cd** en las muestras de cenizas obtenidas después de ser fumadas por humanos (M1-M13), variaron en un rango entre 0,02-0,15 μg de **Cd**/ceniza por cigarrillo, al compararlas con las concentraciones obtenidas en el método **IC**, se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre estos dos regímenes de fumado, lo que nos podría indicar que el método **IC** se ajusta un poco más al comportamiento de un fumador humano, fortaleciendo entonces la teoría del comité científico de la OMS, donde un protocolo de inhalación más intensivo que el método oficial **ISO/FTC**, proporcionan un nivel más aproximado de exposición al que normalmente puede estar sujeto un fumador ordinario [44].

Concentración de Cd en las muestras de filtros: La concentración de **Cd** obtenida en las muestras de filtros después de fumados para cada

marca y método usado se presentan en la Tabla 2, observándose que las concentraciones del analito varían en un rango entre 0,002-0,024 μg /filtro. Las mayores cantidades retenidas en los filtros, se obtuvieron en las marcas de cigarrillos M1, M2, M5, M6 y M7, con concentraciones que variaron entre 0,014-0,026 μg /filtro.

Estos resultados evidencian que la cantidad de **Cd** retenido en los filtros es proporcional al contenido total de **Cd** presente en el tabaco para cada marca de cigarrillos estudiada, por lo tanto, a mayor contenido de **Cd** en el tabaco mayor es la cantidad del metal que es retenido en el filtro, sin observarse algún proceso de saturación en el filtro, lo que no implica que todo el **Cd** que transita con el humo principal a través del filtro sea retenido por el mismo. Para aquellas marcas en donde no se obtuvo niveles detectables de **Cd** en el tabaco (M4, M8, M20-M24), tampoco se lograron niveles detectables de **Cd** en sus filtros.

Además, se puede observar que para las muestras de filtros sin **CA** antes y después de ser fumados (M12-M15 y M17), los niveles de **Cd** se encuentran por debajo del **LD** de la metodología utilizada, sin embargo, los filtros con **CA** para las marcas con niveles detectables de **Cd** en el tabaco (M1-M11, M18 y M19), se observó la presencia del metal, lo que evidencia que el **CA** en los filtros aumenta la retención del analito y por ende disminuye la cantidad de este que es aspirado por el fumador.

La mayor distribución en el contenido de **Cd** en todas las muestras de filtros se obtuvo durante la combustión bajo el método **IC**, tal como se muestra en la Fig. 2B. En este estudio se consiguió un efecto contrario al obtenido en las cenizas, es decir, los mayores niveles de **Cd** retenidos en el filtro se consiguieron en cigarrillos fumados bajo el método **IC** que los fumados bajo el método **ISO/FTC**, esto corrobora los resultados obtenidos en las cenizas, en donde al aumentar la frecuencia en las inhalaciones y el volumen de humo inhalado, mayor cantidad de **Cd** queda atrapado en el filtro, disminuyendo así, la cantidad del metal que queda en las cenizas del cigarrillo después de fumado.

Si comparamos el porcentaje promedio de **Cd** presente en los filtros obtenidos por los tres métodos de fumada, encontramos que el menor porcentaje se obtuvo durante la combustión bajo el

método **ISO/FTC** ($1,07 \pm 0,61\%$), seguido por los humanos ($1,74 \pm 0,52\%$) y el método **IC** ($2,10 \pm 0,66\%$). Las concentraciones de **Cd** para todas las muestras de filtros obtenidas bajo el método **IC** y humano, fueron alrededor de $47,30 \pm 21,12\%$ superiores a las obtenidas por el método **ISO/FTC**, una proporción similar a la obtenida en la disminución del contenido de **Cd** en las cenizas entre ambos métodos.

Lo que indica, que al aumentar la frecuencia y el volumen en las inhalaciones disminuye en alrededor de 43% el contenido de **Cd** en las cenizas y a su vez aumenta en alrededor de 47% el **Cd** que es retenido en los filtros, esta explicación solo podría ser aplicable para las muestras que en sus filtros contienen **CA**, disminuyendo así, la cantidad del metal que queda en las cenizas del cigarrillo.

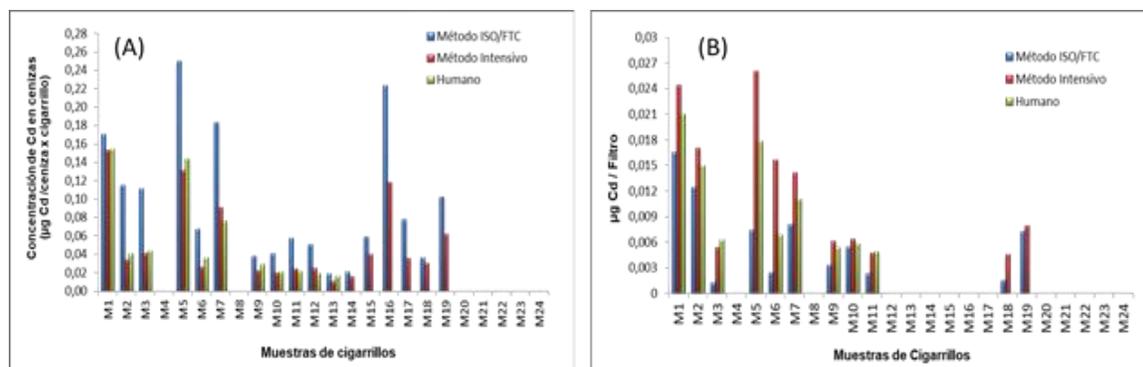


Fig. 2. Representación gráfica del contenido de cadmio obtenido para las diferentes muestras de cenizas (A) y filtros (B) después de ser fumadas por los métodos **ISO/FTC**, Intensivo Canadiense y por humanos fumadores.

Comparación entre las concentraciones de Cd encontradas en el tabaco, ceniza y filtros para cada marca de cigarrillo y método de fumado empleado: Si contrastamos los niveles de **Cd** medios obtenidos en tabaco de cada muestra estudiada antes de ser fumados, con el contenido de este metal encontrado en las cenizas y filtros de las mismas muestras después de fumados por los diferentes métodos (**ISO/FTC**, **IC** y por humanos), tal como se muestran en la Fig. 3, encontramos que el porcentaje medio de **Cd** contenido para todas las marcas de cigarrillos en las cenizas fue de $12,08 \pm 6,14\%$ y en los filtros fue de $1,59 \pm 0,71\%$, apoyados en el contenido total del metal presente en el tabaco del cigarrillo.

Basados en los datos obtenidos en las diferentes marcas estudiadas, se podría estimar el contenido total de **Cd** que pasa al humo principal y/o lateral, mediante la diferencia entre el contenido total de **Cd** obtenido en el tabaco para cada muestra estudiada y la sumatoria del metal presente en las cenizas y filtros después de fumados para cada método, según la ecuación propuesta por Afridi y cols. [8] y Kazi y cols. [28], tal como se muestra en la Tabla 2. Se puede estimar que el contenido promedio de **Cd** por cigarrillo que pasa al humo es

de $0,46 \pm 0,13$ µg/cigarrillo para un rango de 0,16-0,98 µg/cigarrillo, lo que equivale a decir que alrededor del $86,33 \pm 6,19\%$ del **Cd** contenido en los cigarrillos es transferido o movilizado directamente al humo principal y/o lateral (ver Fig. 3), aumentando la exposición no solo a los fumadores sino también a los fumadores pasivos. Si comparamos estos resultados con los obtenidos en dos estudios independientes realizados por Kazi y cols. [28], Afridi y cols. [8] y Piadé y cols. [16] en marcas de cigarrillos provenientes de diversos países, encontraron que alrededor del 50-70% del **Cd** es movilizado hacia el humo total, lo que significa que los cigarrillos producidos en nuestro país pueden movilizar alrededor de 10-20% más de **Cd** al humo total, esta diferencia podría atribuirse al hecho que la retención de **Cd** en los filtros en estos dos estudios fue mayor y osciló entre un 15-20%, lo que supondría que los filtros de los cigarrillos en estos países son más eficientes en la retención de **Cd** posiblemente por la presencia de mayores cantidades de **CA**.

Si comparamos el promedio de **Cd** que es movilizado al humo por los tres métodos de fumada, encontramos que el porcentaje promedio obtenido bajo el método **ISO/FTC** ($82,14 \pm 6,50\%$)

presenta diferencias estadísticamente significativas con los métodos IC ($89,60 \pm 4,18\%$) y humano ($89,32 \pm 3,98\%$)

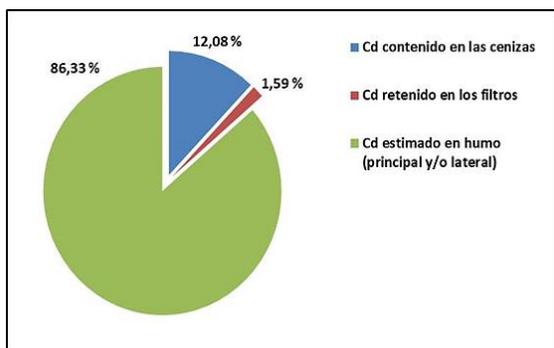


Fig. 3. Representación gráfica de la distribución porcentual del contenido promedio de cadmio en sus diferentes componentes obtenido para las diversas marcas de cigarrillos después de ser fumadas por los distintos métodos de fumado.

La tasa de transferencia del **Cd** va a depender principalmente de las diferentes especies químicas que forme con los componentes presentes en la fase gaseosa del humo durante la combustión del tabaco y dichas especies dependen de las temperaturas que alcanzan durante la combustión del cigarrillo [16]. Este metal se presenta principalmente en el tabaco como parte de moléculas orgánicas y, por lo tanto, puede liberarse eficazmente de la biomasa en un 90% por encima de los 450 °C [16]. Liberándose en la fase gaseosa como **Cd(0)**, para luego sufrir reacciones oxidativas hasta **Cd(II)**, esta especie reactiva puede reaccionar fácilmente con los componentes presentes en la fase gaseosa del humo y radicales alquilo que se forman por descomposición del tabaco en la zona caliente, formando posiblemente compuestos como CdO , CdS , CdCO_3 , CdCl_2 y $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$; las tres primeras especies son no volátiles y por ello, tienden a ser depositadas en las cenizas o en la fase de partículas del humo [16]. Bajo la forma de CdCl_2 podría ser sublimado por encima de 300 °C, transfiriéndose a la corriente de humo lateral [48] formando parte de la ceniza volante [49] y bajo la forma de dimetilcadmio [$\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$] que proviene de la reacción en la fase gaseosa con radicales hidrocarbonados por debajo de los 300 °C [50], este compuesto es muy volátil y reactivo, observándose como especies radicales importantes en el humo principal [51,52].

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró evidencia experimental que la tasa de transferencia del **Cd** puede deberse a su volatilidad y reactividad, de modo que la cantidad secuestrada en la ceniza no es más del 10-30%, mientras que la retención en los filtros con **CA** fue de tan solo entre un 0,5-3%, por tal razón, se estima que alrededor de un 70-90% puede movilizarse directamente al humo principal y/o lateral, aumentando la exposición no solo a los fumadores sino también a los fumadores pasivos. Estos datos nos indican que un fumador que consume un promedio de un paquete diario de cigarrillos (20 cigarrillos), alcanzaría inhalar entre 0,3-2 μg **Cd**/día, dependiendo de la marca y el modo de fumado del individuo.

Se estableció que el contenido de **Cd** en las muestras de ceniza y filtros de cigarrillos después de fumados, varían en función del método de fumado usado (**ISO/FTC** o **IC**), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre el contenido de **Cd** de las cenizas y filtros entre los dos métodos. Sin embargo, al comparar el contenido de **Cd** en las muestras de ceniza y filtros de las marcas de cigarrillos fumadas por humanos voluntarios y el método **IC**, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que nos podría indicar que el método **IC** se ajusta un poco más al comportamiento de un fumador humano que el método **ISO/FTC**.

Basados en el hecho, en que no existen datos suficientes sobre las concentraciones de metales pesados como el **Cd** en las marcas de cigarrillos comercializadas en Venezuela. Este estudio aporta nuevos datos para las autoridades de salud y de ambiente nacionales, además de otras autoridades de salud mundiales como la UNICEF y la OMS, para complementar los datos disponibles sobre la exposición al **Cd** debida al consumo de cigarrillo en Venezuela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Grupo de trabajo de la IARC sobre la evaluación de los riesgos cancerígenos para los seres humanos. Berilio, cadmio, mercurio y exposiciones en la industria de fabricación de vidrio, 58th. Lyon (Francia): Agencia

- Internacional para la Investigación del Cáncer; [Página Web] 1993. [acceso: 5 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499756/>
- [2] Department of health and human services United States. Public health service. NTP 12th. Report on carcinogens. Rep Carcinog. (EE. UU); 2011; 12: p 80-83.
- [3] Campbell RCJ, Klerx WNM, Talhout R, Stephens WE. Speciation of metals and metalloids in tobacco and tobacco smoke: Implications for health and regulation. Holanda: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM letter report. Bilthoven (Netherlands); 2015. p 10-23.
- [4] Shaikh ZA, Vu TT, Zaman K. Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1999; 154(3): 256-263. doi: 10.1006/taap.1998.8586.
- [5] Li Y, Lim SC. Cadmium-induced apoptosis of hepatocytes is not associated with death receptor-related caspase-dependent pathways in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2007; 24(3): 231-238. doi: 10.1016/j.etap.2007.05.010.
- [6] Ohtani-Kaneko R, Tazawa H, Yokosuka M, Yoshida M, Satoh M, Watanabe C. Suppressive effects of cadmium on neurons and affected proteins in cultured developing cortical cells. *Toxicology.* 2008; 253(1-3): 110-116. doi: 10.1016/j.tox.2008.08.021
- [7] Yoopan N, Watcharasit P, Wongsawatkul O, Piyachaturawat P, Satayavivad J. Attenuation of eNOS expression in cadmium-induced hypertensive rats. *Toxicol Lett.* 2008; 176(2): 157-161. doi: 10.1016/j.toxlet.2007.11.002
- [8] Afridi H, Kazi T, Talpur F, Brabazon D, Naher S. Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their impact on human health of Irish hypertensive consumers. *Clin Chim Acta.* 2013; 426: 51-57. doi: 10.1016/j.cca.2013.08.023
- [9] Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation.* 2004; 109(25): 3196-3201. doi: 10.1161/01.CIR.0000130848.18636.B2
- [10] Everett CJ, Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res.* 2008; 106(2): 284-286. doi: 10.1016/j.envres.2007.10.009
- [11] Kirschvink N, Vincke G, Fiévez L, Onclinx C, Wirth D, Belleflamme M, et al. Repeated cadmium nebulizations induce pulmonary MMP-2 and MMP-9 production and emphysema in rats. *Toxicology.* 2005; 211(1-2): 36-48. doi: 10.1016/j.tox.2005.02.012
- [12] Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care.* 2001; 46(8):798-825. doi: 10.1136/oem.2003.009282
- [13] Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *J Occup Environ Med.* 2004; 61(2): 108-116. doi: 10.1136/oem.2003.009282
- [14] Petit de Peña Y, Guillén JC, Vicuña-Fernández N, Briceño LC, Carrero P, Peñalosa H. Determinación del contenido de cadmio en muestras de tabaco de cigarrillos comercializados en Venezuela. *Rev Fac Farm.* 2014; 56(1): 26-39.
- [15] Lemos VA, Novaes CG, Lima Ada S, Vieira DR. Flow injection preconcentration system using a new functionalized resin for determination of cadmium and nickel in tobacco samples. *J Hazard Mater.* 2008; 155(1-2): 128-134. doi: 10.1016/j.jhazmat.2007.11.039
- [16] Piadéa JJ, Jaccard G, Dolkaa C, Belushkina M, Wajrock S. Differences in cadmium transfer from tobacco to cigarette smoke, compared to arsenic or lead. *Toxicol Rep.* 2015; 2: 12-26. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.11.005
- [17] Stephens E, Calder A, Neton J. Source and health implications of high toxic metal

- concentrations in Illicit tobacco products. *Environ Sci Technol.* 2005; 39(2): 479-488. doi: 10.1021/es049038s
- [18] Pérez J, Castillo I, Paz D. Asimilación de cadmio y plomo por la *Nicotiana Tabacum* Variedad “Criollo 98” cultivada en un suelo contaminado artificialmente. Parte II: Acumulación de metales pesados Centro Agrícola. 2007; 34(3): 45-51.
- [19] Pavláková D, Macek T, Macková M, Száková J, Balíka J. Cadmium tolerance and accumulation in transgenic tobacco plants with a yeast metallothionein combined with a polyhistidine tail. *Int Biodeterior Biodegrad.* 2004; 54(2-3): 233-237. doi: 10.1016/j.ibiod.2004.03.008
- [20] Angelova I, Ivanova R. Effect of chemical forms of lead, cadmium, and zinc in polluted soils on their uptake by tobacco. *J. Plant Nutr.* 2004; 27(5): 757-773. doi: 10.1081/PLN-120030609
- [21] World Health Organization (WHO). Evaluation of certain food additives and contaminants 41th. Technical reports Series, No.837. Ginebra (Suiza); 1993, p 28-30.
- [22] Ashley DL, Burns D, Djordjevic M, Dybing E, Gray N, Hammond SK, et al. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. The scientific basis of tobacco product regulation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2008; 951: 1-277.
- [23] Canadian Ministry of Justice. Health-Canada. Tobacco reporting regulations. Report on tobacco constituents SOR/2019-64, Part. 5. Ottawa (Canadian); 2022.
- [24] United States Department of health and human services. Food and Drug Administration (FDA). Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke; Established list. Federal register 77, 20034-20037. (EE. UU); 2012.
- [25] Nnorom I, Osibanjo O, Oji-Nnorom CG. Cadmium determination in cigarettes available in Nigeria. *Afr J Biotechnol.* 2005; 4(10): 1128-1132. doi: 10.5897/AJB2005.000-3223.
- [26] Chiba M, Masironi R. Toxic and trace elements in tobacco and tobacco smoke. *Bull World Health Organ.* 1992; 70(2): 269-275.
- [27] Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences insmokers’ lung tissue. *J Hazard Mater.* 2017; 325: 31-35. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.069
- [28] Kazi T, Jalbani N, Arain M, Jamali MK, Afridi HI, Sarfraz RA, Shah AQ. Toxic metals distribution in different components of Pakistani and imported cigarettes by electrothermal atomic absorption spectrometer. *J Hazard Mater.* 2009; 163(1): 302-307. doi: 10.1016/j.jhazmat.2008.06.088
- [29] Kadioğlu B, Naltekin E, Charehsaz M, Sipahi H, Soykut B, Aydin A. The relationship between cadmium contents of tobacco and their ash in cigarettes marketed under different brands. *J Pharm Sci.* 2012; 37(3): 129-132.
- [30] Pelit FO, Demirdöğen RE, Henden E. Investigation of heavy metal content of Turkish tobacco leaves, cigarette butt, ash, and smoke. *Environ Monit Assess.* 2013; 185(11): 9471-9479. doi: 10.1007/s10661-013-3266-4
- [31] Ting Ren, Xi Chen, Ge Y, Zhao L, Zhong R. Determination of heavy metals in cigarettes using high-resolution continuum source graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Anal Methods.* 2017; 9(27): 4033-4043. doi: 10.1039/C7AY00930E
- [32] Carrone G, Morzan E, Tudino M, Etchenique R. Determination of cadmium in commercial tobacco by EMFAAS. *J Anal At Spectrom.* 2018; 33(11): 1970-1973. doi: 10.1039/C8JA00195B
- [33] Sugita M, Izuno T, Tatemichi M, Otahara Y. Cadmium absorption from smoking cigarettes: calculation using recent findings from Japan. *Environ Health Prev Med.* 2001; 6(3): 154-159. doi: 10.1007/BF02897963
- [34] Moerman JW, Potts GE. Analysis of metals leached from smoked cigarette litter. *Tob Control.* 2011; 20(Suppl 1): i30-i35. doi: 10.1136/tc.2010.040196
- [35] Galażyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking

- Environ Monit Assess. 2008; 137(1-3): 481-493. doi: 10.1007/s10661-007-9783-2
- [36] Poorolajal J, Javad Assari M, Mohammadi Y, Gohari-Ensaf F. Impact of cigarettes' filter length and diameter on cigarette smoke emissions. *Clin Epidemiology Glob. Health.* 2020; 8(2): 377-382. doi: 10.1016/j.cegh.2019.09.006
- [37] Elinder C, Kjellström T, Lind B, Linnman L, Piscator M, Sundstedt K. Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. *Environ Res.* 1983; 32(1): 220-227. doi: 10.1016/0013-9351(83)90209-8
- [38] Szadkowski D, Schultze H, Schaller K, Lehnert G. Zur ökologischen Bedeutung des Schwermetallgehaltes von Zigaretten: Blei-Cadmium und Nickelanalysen Tabaks sowie der Gas- und Partikelphase. *Arch Hyg Bakteriol.* 1969; 153(1): 1-8.
- [39] Kalcher K, Kern W, Pietsch R. Cadmium and lead in the smoke of a filter cigarette. *Sci Total Environ.* 1993; 128(1): 21-35. doi: 10.1016/0048-9697(93)90177-8
- [40] Schmidt J, Fischbach E, Burkart F. Cadmium studies on the effect of environment, soil and variety on tobacco can cadmium transfer into cigarette smoke. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1985; 180(4): 306-311. doi: 10.1007/BF01851275
- [41] Suna S, Nakajima Y, Sanenari F, Nakagawa F. Pollution of cadmium and lead by smoking. *J Shikoku Public Health.* 1988; 33: 149-153.
- [42] Thielen A, Klusb H, Müller L. Tobacco smoke: Unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol.* 2008; 60(2-3): 141-156. doi: 10.1016/j.etp.2008.01.014
- [43] International Standard (ISO). Rutina analítica máquina de cigarrillos del hotel - Definiciones y condiciones generales. 4th edition. Reference number ISO 3308:2000(E). Ginebra (Suiza); 2000.
- [44] World Health Organization (WHO). 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 / Grupo de estudio de la WHO sobre la reglamentación de los productos del tabaco. Ginebra (Suiza); 2004.
- [45] Canadian Ministry of Justice. Health Canada, Tobacco Control Programme, Determination of toxic trace metals in sidestream smoke K1A 0K9. Ottawa (Canada); 1999.
- [46] Ajab H, Yaqub A, AkbarMalik S, Junaid M, Yasmeen S, Azmuddin Abdulla M. Characterization of toxic metals in tobacco, tobacco smoke, and cigarette ssh from selected imported and local brands in Pakistan. *Sci World J.* 2014; 2014: 1-5. doi: 10.1155/2014/413614
- [47] Omari MO, Kibet JK, Cherutoi JK, Bosire JO, Rono NK. Heavy metal content in mainstream cigarette smoke of common cigarettes sold in Kenya, and their toxicological consequences. *Int Res J Environment Sci.* 2015; 4(6): 75-79.
- [48] Baker RR. Variation of sidestream gas formation during the smoking cycle. *Beiträge Tabakforschung Int.* 1982; 11(4): 181-193. doi: 10.2478/cttr-2013-0512.
- [49] Tsukada N, Nishikawa A, Horikawa M, Wada Y, Liu, Kamiya H. Emission potential of condensable suspended particulate matter from flue gas of solid waste combustion. *Powder Technol.* 2008; 180(1-2): 140-144. doi: 10.1016/j.powtec.2007.03.024
- [50] Czerniak MR, Easton BC. An investigation of the pyrolysis of dimethylcadmium and diethyltelluride by in-situ gas sampling and analysis. *J Cryst Growth.* 1984; 68(1): 128-135. doi: 10.1016/0022-0248(84)90407-X
- [51] Gerardi AR, Coleman WM. New methodologies for qualitative and semi-quantitative determination of carbon-centered free radicals in cigarette smoke using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and gas chromatography-mass selective detection. *Beiträge Tabakforschung Int.* 2010; 24(2): 58-71. doi: 10.2478/cttr-2013-0882.
- [52] Chang MJ, Naworal JD, Connell CT. Direct introduction of cigarette smoke for puff-by-puff trace metals analysis by inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom.* 2006; 21(6): 574-581. doi: 10.1039/b602248k.

Guillén Juan Carlos. Farmacéutico (2002). Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA. Maestría en Química Analítica (2006) y Doctor en Química Analítica (2015) Facultad de Ciencias, ULA. Profesor Agregado de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA (2007 – presente). Docente e investigador con más de 30 trabajos publicados en congresos y en revistas arbitradas e indexadas nacionales e internacionales. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5674-8366>

Petit de Peña Yaneira. Licenciada en Química (1984) Facultad de Ciencias, ULA. PhD. Química Analítica Universidad de Córdoba, España y ULA (1995). Profesora Titular, Jubilada, Facultad de Ciencias, ULA. Coordinadora del Postgrado Química Analítica, el Laboratorio de Espectroscopia Molecular y de la Subcomisión Ciencias Química CDCHTA (ULA). Más de 100 trabajos publicados en revistas arbitradas e indexadas y en congresos nacionales e internacionales. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2010-8444>

Vicuña-Fernández Nelson. Médico Cirujano (1967) Facultad de Medicina, ULA. Maestría en Farmacología Clínica (1975) Universidad de Emory, Atlanta, EE. UU. Posdoctorado en Farmacología Clínica (1977) Universidad de Texas. San Antonio, EE. UU. Profesor Titular Jubilado de Farmacología y Toxicología, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, ULA. Director de la Escuela de Medicina (1990-1993). Decano de la Facultad de Medicina. ULA (1993-1996). Más de 75 trabajos publicados en revistas arbitradas e indexadas y en congresos nacionales e internacionales. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7012-0812>

Briceño Luisa Carolina. Farmacéutico (2005) Facultad de Farmacia y Bioanálisis, ULA. Doctor en Química Analítica (2015). Facultad de Ciencias, ULA. Profesor Asistente, adscrito a la Facultad de Farmacia y Bioanálisis (2016 – presente), ULA. Con más de 10 trabajos publicados en congresos y revistas arbitradas e indexadas nacionales e internacionales. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8289-5175>