



Edgar Aldair
Joachim Martínez¹

Artículo de Opinión

Recibido:
27 febrero 2026

Aceptado:
21 abril 2026

Publicado:
07 agosto 2026

COMPUESTOS NITROGENADOS COMO CONTAMINANTES DE INTERÉS SANITARIO

1. Oficina de Operaciones de la Intendencia de Vigilancia
Superintendencia de Regulación Sanitaria
revista@srs.gob.sv

Discusión del tema

Los compuestos nitrogenados son sustancias químicas a las que el ser humano ha estado expuesto de manera constante. En muchos casos, pasan desapercibidos para la población hasta que ocurren eventos de gran magnitud, como retiros masivos de productos del mercado. Si bien la tecnología farmacéutica y alimentaria ha evolucionado significativamente, estos compuestos continúan representando un desafío en cuanto a su detección, identificación y cuantificación. Factores como la limitada disponibilidad de métodos analíticos con la especificidad necesaria para garantizar su determinación, así como la necesidad de equipos con alta sensibilidad para su separación y detección —que además requieren una inversión considerable— forman parte de los retos que las agencias reguladoras deben superar para lograr un control adecuado de este tipo de impurezas.

Los compuestos nitrogenados, especialmente las nitrosaminas, se han relacionado con la aparición de cáncer, una de las principales problemáticas de salud pública a nivel mundial. Actualmente, existe evidencia científica sólida que demuestra la asociación entre diversos tipos de tumores y múltiples factores de riesgo, como el consumo de tabaco, la alimentación, la ingesta de alcohol y la exposición a agentes químicos carcinógenos, entre otros, dentro de los cuales se incluyen los compuestos nitrogenados.

Palabras clave: compuestos nitrogenados, nitrosaminas, impurezas nitrogenadas, carcinógenos, mutagénicos

En El Salvador, los compuestos nitrogenados, particularmente las nitrosaminas, son conocidos en los ámbitos científico, farmacéutico y regulatorio; sin embargo, resulta fundamental que la información básica sobre estos compuestos y sus principales fuentes de exposición sea difundida también a la población general.

Se realizó una investigación documental mediante la revisión de fuentes oficiales, tales como la Farmacopea de los Estados Unidos, así como información publicada por organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y evaluaciones de riesgo emitidas por entidades del ámbito alimentario como la EFSA. Asimismo, se consultaron artículos científicos publicados en editoriales reconocidas, entre ellas Elsevier. Estas fuentes proporcionaron información relacionada con los compuestos nitrogenados, en especial las nitrosaminas, incluyendo su definición, mecanismos de formación, presencia en distintas matrices, importancia de su detección, así como metodologías y equipos analíticos empleados para su determinación.

El período de búsqueda comprendió del 20 de febrero de 2025 al 30 de enero de 2026. Como criterios de inclusión para los artículos científicos, se estableció que hubieran sido publicados entre 2015 y 2025, sin restricción en el tipo de estudio (revisión, observacional, experimental, entre otros). Se utilizaron como palabras clave de búsqueda: nitrosaminas, nitrosaminas en medicamentos, nitrosaminas en alimentos y bebidas, nitrosaminas en tabaco, nitrosaminas y alcoholismo y formación de compuestos nitrogenados en alimentos; las cuales, a su vez, fueron consideradas como variables de estudio.

Como criterio de exclusión, se descartaron artículos científicos que abordaran matrices distintas a las establecidas en los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron aquellos estudios que se consideró cumplieran con el objetivo de la presente revisión.

Nitrosaminas (N-nitrosaminas)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las N-nitrosaminas son moléculas que contienen un grupo funcional nitroso y que suscitan preocupación debido a que sus impurezas podrían ser cancerígenas para el ser humano. Aunque pueden encontrarse en algunos alimentos y en el suministro de agua potable, su presencia en medicamentos se considera inaceptable.

En general, desde la perspectiva farmacéutica, se forman cuando una amina secundaria o terciaria reacciona con ácido nitroso, un ácido inestable que puede formarse a partir de nitritos (NO_2^-) en medio ácido.

Libros oficiales definen claramente el riesgo que representan estos contaminantes. Por ejemplo, en la United States Pharmacopeia (USP) se declara que “los compuestos N-nitroso se encuentran entre los grupos estructurales de carcinógenos mutagénicos de alta potencia para diversas especies animales”, y la ICH M7 clasifica a algunos de ellos como probables o posibles carcinógenos humanos y los denomina “cohorte de preocupación” (United States Pharmacopeia, 2025).

En el área de alimentos y bebidas, las nitrosaminas tienen una peculiaridad, ya que los compuestos más conocidos son los nitratos y nitritos, compuestos inorgánicos derivados del nitrógeno que se encuentran en vegetales y son adicionados en productos cárnicos. Su presencia en la alimentación se ha relacionado con el desarrollo de cáncer debido a su capacidad de transformarse en N-nitrosaminas. (Pereira & Davahiva Gómez Ramírez, 2011).

Las clasificaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC) describen la solidez de la evidencia científica sobre si un agente es causa de cáncer, en lugar de evaluar el nivel de riesgo (World Health Organization, 2015).

Nitrosaminas en medicamentos

La presencia de nitrosaminas como impurezas en medicamentos generó alarma mundial tras su detección en 2018 en fármacos como valsartán, lo que llevó a los fabricantes a analizar las vías de síntesis y desarrollar metodologías analíticas para su detección. Algunos de los medicamentos implicados en la alerta de 2018 fueron valsartán, pioglitazona y ranitidina, así como nizatidina y metformina. (Zayra Flores García, 2024).

Con el avance de las investigaciones, se identificaban nuevas impurezas con riesgo potencial carcinogénico (United States Pharmacopeia, 2025). Entre las impurezas adicionales que surgieron están la N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA) y ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA), lo cual promovió que la FDA estableciera un parámetro de consumo denominado como Ingesta Aceptable (IA) para las nitrosaminas en medicamentos, a raíz de esto, medicamentos como la ranitidina fueron retirados del mercado. (Zayra Flores García, 2024).

Fuentes de nitrosaminas en medicamentos

La formación de nitrosaminas en medicamentos puede originarse a partir de diversas fuentes a lo largo del proceso de fabricación o durante el ciclo de vida del producto. Entre las principales causas se encuentran las reacciones químicas de aminas secundarias o terciarias con nitritos en condiciones ácidas. Asimismo, pueden formarse como consecuencia de la degradación del principio activo —por ejemplo, la ranitidina— o del medicamento terminado, debido a reacciones dentro de la matriz formulada.

De igual manera, la degradación de disolventes como la dimetilformamida (DMF), su reciclaje inadecuado, la contaminación o su baja calidad pueden contribuir a la generación de nitrosaminas. Otras fuentes relevantes incluyen la presencia de impurezas en materias primas, disolventes, reactivos o catalizadores, así como impurezas en el agua utilizada en la fabricación. Los excipientes también pueden representar una fuente potencial, ya sea por la presencia directa de nitrosaminas o de compuestos nitrosantes.

Adicionalmente, determinadas condiciones de reacción durante el proceso de fabricación pueden favorecer su formación. Finalmente, el sistema envase-cierre y los materiales de acondicionamiento del medicamento terminado pueden constituir una fuente adicional, especialmente cuando contienen aminas o materiales asociados a agentes nitrosantes, como nitritos o nitrocelulosa.

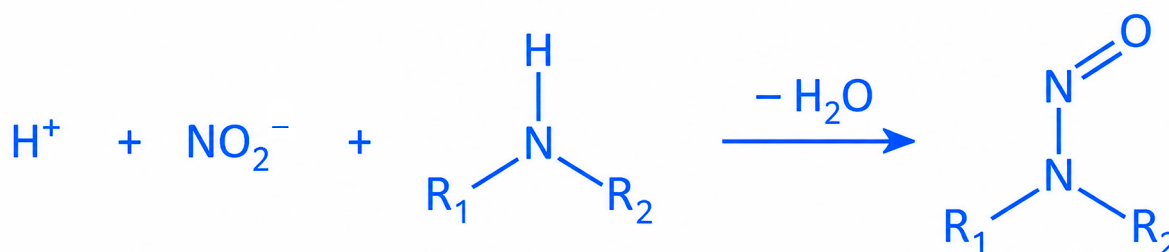


Figura 1. Ejemplo general de la formación de nitrosaminas, en el que R1 y R2 son alquilos o grupos alquilos funcionalizados (y solo uno de ellos podría ser un arilo o grupo arilo funcionalizado) (United States Pharmacopeia, 2025)

Nitrosaminas en alimentos y bebidas

Los conservantes naturales o sintéticos son añadidos a los alimentos con el propósito de prolongar su duración, manteniendo su calidad e inocuidad, deteniendo procesos como la fermentación, acidificación, descomposición y contaminación microbiana. Sin embargo, la adición de conservantes químicos o sintéticos puede aumentar el riesgo de exposición a nitrosaminas, debido a que los nitritos y nitratos forman parte de este grupo.

Fuentes de nitrosaminas en alimentos

Los compuestos nitrogenados, como nitritos y nitratos, pueden encontrarse en verduras, frutas y legumbres, que tienen origen desde la producción agrícola a partir de fertilizantes de amonio, estiércol animal, residuo de leguminosas, productos químicos para el control de plagas, el agua, entre otros, que son absorbidos por las plantas; la cantidad de compuestos nitrogenados absorbidos dependerá de factores como el suelo, fertilizantes, temperatura, luz solar, agua, condiciones de conservación y procesamiento de los alimentos. Se estima que el 85% de la ingesta diaria de nitrato proviene de los vegetales, entre los que el rábano, la lechuga, la remolacha y la espinaca, destacan por su alto contenido.

Las nitrosaminas y sus precursores se encuentran en carnes y peces procesados, así como la cerveza y cigarrillos; sin embargo, los nitratos y nitritos en los alimentos también pueden ser precursores de nitrosaminas al combinarse metabólicamente con aminas. Los compuestos N-nitrosos identificados con mayor frecuencia en alimentos son N-nitrosodimetilamina (NDMA), N-nitrosopirrolidina (NPYR), N-nitrosopiperidina (NPIP) y N-nitrosotiazolidina (NTHZ). Estos pueden formarse en la elaboración de procesados cárnicos como consecuencia de la adición de sales de nitrato/nitrito (Pereira & Davahiva Gómez Ramírez, 2021)

Alimentos que aumentan el riesgo de padecer cáncer

Carnes rojas y procesadas

La carne roja es toda carne muscular de mamíferos, incluyendo la res, ternera, cerdo, cordero, carnero, caballo y cabra; en cambio, la carne procesada es aquella transformada por salazón, curado, fermentación, ahumado u otros que realcen su sabor o mejoren la conservación. Tanto la carne roja como la procesada (grupos 2A y 1, respectivamente) están relacionadas con el cáncer colorrectal principalmente, aunque también podrían tener asociación con el cáncer de páncreas y el cáncer de próstata (WHO, 2015).

También son denominados embutidos como el jamón, tocino, salamis, salchichas, chorizos, hamburguesas industriales, entre otros; son productos que contienen nitritos, nitratos u otros conservantes que son precursores de nitrosaminas, compuestos químicos potenciales cancerígenos. (Svatetz, 2024).

Bebidas alcohólicas

La asociación con tumores malignos depende de la cantidad y frecuencia del consumo y en todos los tumores está asociada a cualquier tipo de bebida alcohólica, ya que todas contienen etanol, que es el causante del cáncer. Es importante recordar que, para el efecto sobre el cáncer, no hay un nivel de consumo de alcohol que se considere inocuo, ya que existe una relación de dosis respuesta, a una dosis baja habrá un efecto bajo, pero siempre habrá un efecto.

Tabaco y productos relacionados con la nicotina

El tabaco está ampliamente relacionado con el cáncer. Nuevas formas de consumo, como bolsas de nicotina, también representan riesgos debido a la presencia de compuestos potencialmente dañinos.

La espectrometría de masas de triple cuadrupolo (UPLC-MS/MS) es una opción que permite lograr este objetivo; sin embargo, requiere el desarrollo y validación de métodos para las impurezas a determinar y en la matriz escogida, así como establecer parámetros de detección y preparación de la muestra que eviten su contaminación (Zayra Flores García, 2024; Romero et al., 2024).

Dado que no existe una monografía oficial para la determinación de nitrosaminas como impurezas en una forma farmacéutica específica, solamente capítulos generales que indican recomendaciones y puntos a considerar para la evaluación de estas sustancias, la validación del método debe incorporar parámetros del sistema como adecuabilidad, precisión, intervalo lineal, intervalo de trabajo y parámetros del método como especificidad, exactitud, linealidad, límites de detección y cuantificación, precisión y exactitud, así como repetibilidad, entre otros, que estén acordes a la bibliografía oficial, como el capítulo general <1225> Validación de procedimientos farmacopéicos (Ayala Lara, 2024; United States Pharmacopeia, 2025).

La tendencia en los laboratorios de aseguramiento de la calidad de metodologías analíticas es la Calidad

Analítica Basada en el Diseño, cuyo objetivo principal es la construcción de la calidad del resultado desde el diseño del método, basada en la ciencia y la gestión del riesgo.

En el caso de las nitrosaminas, existen métodos farmacopéicos para la determinación en materias primas; sin embargo, su aplicación en productos terminados es limitada. El Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH) adoptó en 2023 la guía Q14 "Guía para el Desarrollo de Procedimientos Analíticos", para implementar Calidad Analítica Basada en el Diseño. Entre los métodos destacados para la determinación de nitrosaminas se encuentra la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. Lo anterior, debido a su exactitud, precisión, sensibilidad (partes por billón) y robustez, la cual ha sido probada para la determinación de al menos 5 de las nitrosaminas que pueden estar en medicamentos según la FDA (NDMA, NMBA, NDEA, NEIPA y NDIPA), específicamente en tabletas de losartán (Lutton, M., 2025).

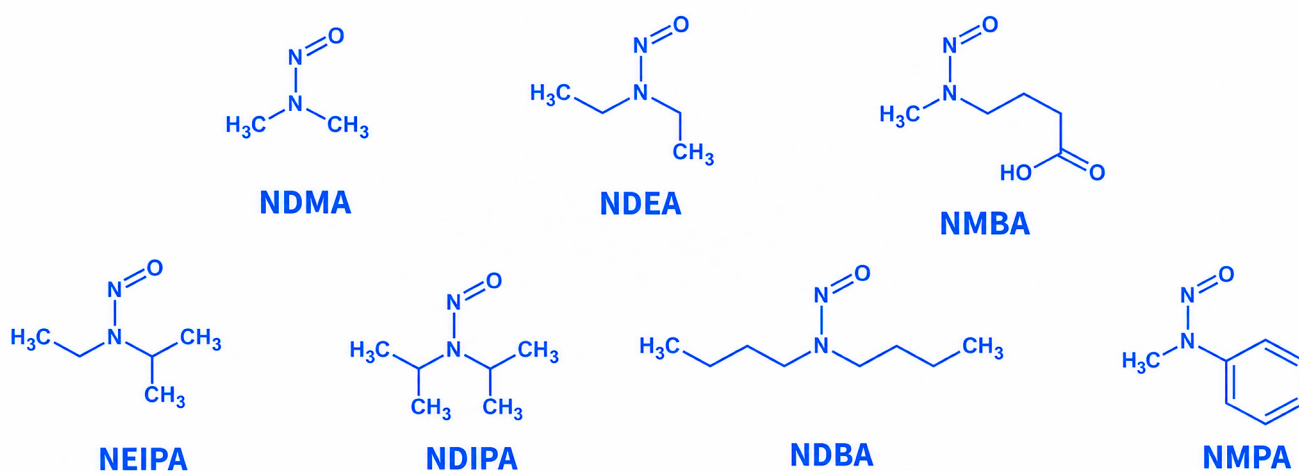


Figura 2. Estructuras químicas de las siete impurezas de nitrosamina de moléculas pequeñas, identificadas por la FDA, que teóricamente podrían estar presentes en medicamentos (Laiton, M., 2025)

Asimismo, existe evidencia del desarrollo y validación de métodos LC-HESI-MS/MS (Cromatografía Líquida con Ionización por Electro spray Calentada y Espectrometría de Masas), robustos, eficientes y sensibles, para detectar y cuantificar simultáneamente 5 N-nitrosaminas (N-nitrosodimetilamina, N-nitrosodiisopropilamina, N-nitrosodibutilamina, N-nitrosopirrolidina y ácido N-nitroso-metil-4-aminobutírico). Evaluando la

recuperación de las N-nitrosaminas en valsartán, donde los valores de recuperación se situaron entre 70 % y 130 %, y la repetibilidad y precisión intermedia presentaron coeficientes de variación menores al 10 %, evaluados en un producto con 3 elementos activos farmacéuticos (valsartán, hidroclorotiazida y amlodipino) (Reina-Velasco, C., 2024).

Discusión

Los resultados expuestos evidencian que la presencia de nitrosaminas está asociada a procesos de síntesis química, degradación de principios activos, condiciones de almacenamiento y composición de matrices alimentarias y farmacéuticas. El caso ocurrido en 2018 relacionado con el valsartán marcó un punto crítico en la regulación internacional, al demostrar que incluso pequeñas variaciones en las rutas de fabricación pueden generar impurezas con impacto toxicológico significativo.

Asimismo, la degradación observada en fármacos como la ranitidina puso en evidencia la importancia de considerar no solo la etapa de síntesis inicial, sino también la estabilidad del producto durante su almacenaje y mientras tenga vida útil. Esto resalta la necesidad de implementar evaluaciones de riesgo integrales que contemplen materias primas, excipientes, condiciones ambientales y posibles interacciones químicas dentro de la formulación.

En el ámbito alimentario, los resultados sugieren que la exposición a nitrosaminas puede ser acumulativa, dado que los nitritos y nitros presentes en verduras, carnes procesadas y bebidas alcohólicas pueden participar en reacciones de nitrosación bajo determinadas condiciones. El uso excesivo de conservantes sintéticos podría incrementar este riesgo, lo que plantea la necesidad de mantener un equilibrio entre conservación e inocuidad.

Aunque los alimentos de origen vegetal aportan concentraciones elevadas de nitros, también contienen cantidades significativas de antioxidantes que inhiben las reacciones de nitrosación y, por ende, la formación de nitrosaminas. Por lo tanto, con base en la evidencia disponible, no existe justificación válida para restringir su consumo. En contraste, los productos cárnicos procesados que contienen nitritos deberían consumirse con moderación.

Finalmente, desde un punto de vista analítico, los hallazgos confirman que métodos convencionales como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) pueden resultar insuficientes para la detección precisa de nitrosaminas en niveles traza.

En este contexto, la implementación de técnicas más avanzadas, como la cromatografía líquida de ultra alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-MS/MS), ofrece mayor sensibilidad, selectividad y confiabilidad, fortaleciendo los controles de calidad y contribuyendo a la protección de la salud pública. En conjunto, los resultados subrayan la importancia de mantener controles regulatorios estrictos, aplicar metodologías analíticas avanzadas y realizar evaluaciones continuas del riesgo tanto en la industria farmacéutica como en la alimentaria.

Bibliografía

- Flores García, Z. (2024). Evaluación de los niveles de nitrosaminas en medicamentos para el tratamiento de la hipertensión de libre venta en México [Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Morelos]. <http://riaa.uaem.mx/handle/20.500.12055/4752>
- Laiton, M. (2025). Calidad analítica basada en el diseño aplicada al desarrollo de una metodología para la determinación de N-nitrosaminas en tabletas de losartán. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/88966>
- Pereira, M. L., & Gómez Ramírez, B. D. (2021). Nitros y nitritos: La doble cara de la moneda. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 4(1), 110–119. <https://doi.org/10.35454/rncm.v4n1.202>
- Pérez-Padilla, J. R., & Centeno-Sáenz, G. I. (2026). Bolsas de nicotina, un posible problema de salud pública emergente. *Salud Pública de México*, 68(1). https://www.researchgate.net/profile/Gustavo-Centeno-Saenz/publication/400054831_Bolsas_de_nicotina_un_posible_problema_de_salud_publica_emergente/links/697549ed2fd82c12a6f7fe48/Bolsas-de-nicotina-un-posible-problema-de-salud-publica-emergente.pdf
- Reina-Velasco, C., & Brito-Dumancela, C. (2024). Desarrollo y validación de un método LC-HESI MS/MS para detectar y cuantificar N-nitrosaminas en valsartán. *593 Digital Publisher CEIT*, 9(6), 204–213. <https://doi.org/10.33386/593dp.2024.6.2667>
- Romero, N., Nudelman, R., Schlingemann, J., Guiraldelli Mahr, A., Teasdale, A., & Cortes, H. (2024, marzo). Conferencia internacional USP: Nitrosaminas. <https://nitrosamines.usp.org/t/conferencia-usp-nitrosaminas-en-mexico-presencial-21-marzo/9348>
- Svatez, C. A. G. (2024). Alimentación y cáncer. *FMC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 31, 403–407. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2024.02.008>
- United States Pharmacopeia. (2025). Nitrosaminas como impurezas. En *United States Pharmacopeia–National Formulary* (p. 1469). https://doi.org/10.31003/USPNF_M15715_02_02
- World Health Organization. (2015, 26 de octubre). Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat>
- World Health Organization. (2019, 20 de noviembre). Information note: Nitrosamine impurities. <https://www.who.int/es/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities>