

Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana

Mariana Usuga David

Maestría en Drogodependencias

Facultad de Medicina

Universidad CES

Asesor

Dr. Francisco Luis Ochoa-Jaramillo

MD. Mg Epidemiología

Contenido

Historia	6
Epidemiología	8
Estructura del cigarrillo electrónico	11
Compuestos del cigarrillo electrónico	13
Efectos sobre la salud humana	14
<i>Sistema pulmonar</i>	14
<i>Sistema cardiovascular</i>	18
<i>Sistema inmune</i>	18
<i>Sistema bucal</i>	19
<i>Sistema tegumentario</i>	20
<i>Sistema nervioso central</i>	21
Nicotina del cigarrillo electrónico	22
Regulación del cigarrillo electrónico	24
¿Puede ser una herramienta para dejar de fumar?	28
Cigarrillo electrónico y embarazo	29
Conclusión	31
Bibliografía	32

Resumen

El cigarrillo electrónico es un dispositivo electrónico capaz de liberar nicotina y algunas otras sustancias tóxicas y carcinogénicas. Fue creado en el 2003 en China y posteriormente se ha ido comercializando en el resto del mundo, con diferentes generaciones y marcas del dispositivo. En realidad existe una falsa percepción frente a este cigarrillo, porque no se ve expuesto a los efectos dañinos que tiene el cigarrillo de tabaco, lo que aumenta su uso en población adolescente quienes además se ven atraídos por la forma, los saborizantes y el color del dispositivo, volviéndolo incluso más aceptado socialmente. Además, existen países que aún no cuentan con políticas y normas para la comercialización del cigarrillo electrónico; razón por la cual el uso de este dispositivo es cada vez mayor. El dispositivo se comercializa con la idea de que es una herramienta eficaz para dejar de fumar, pero en realidad faltan más estudios que avalen dicha información. Es muy importante que los usuarios de dichos dispositivos conozcan y sean conscientes de las enfermedades atribuibles a los compuestos tóxicos de los cigarrillos electrónicos.

Palabras clave: Cigarrillo electrónico, salud humana, embarazo y cigarrillo electrónico, regulación del cigarrillo electrónico en el mundo.

Planteamiento del problema

Actualmente existe un aumento significativo en el mundo con el uso del cigarrillo electrónico, particularmente en la población adolescente, tal vez porque se ven atraídos por la forma y el diseño de este. Los saborizantes de los cigarrillos electrónicos se convierten en otro factor adicional para el aumento del consumo de dichos cigarrillos, ya que la gran diversidad de sabores, aromas y líquidos en el cigarrillo proporciona más atracción hacia los jóvenes. En Colombia se reportó un consumo estimado del 19,7% en hombres y 13,6% en mujeres universitarias en el año 2016, lo que refleja un consumo significativo en población joven. Con el agravante de la dependencia que genera algunos compuestos propios del cigarrillo electrónico, entre ellos la nicotina y en algunos casos por inhalación de sustancias psicoactivas. Se ha documentado uso de cigarrillo electrónico, en personas que no han tenido nunca un consumo previo de cigarrillo tradicional, esto es decir personas que no tiene adicción a la nicotina y/o a otros componentes tóxicos del cigarrillo convencional, con la idea de que el cigarrillo electrónico no genera dependencia y es menos nocivo, lo que aumenta la prevalencia en el mundo para el uso de cigarrillo electrónico, con una venta libre y sin aprobación por la FDA, sin embargo se comercializa con una falsa idea para los usuarios de dichos dispositivos, cabe resaltar que algunas marcas suministran información errónea con respecto a la cantidad de nicotina presente en cada cigarrillo lo que los vuelven más tóxicos .

Debido al aumento del uso de estos cigarrillos electrónicos, se proyecta que para el 2023 las ventas de estos cigarrillos superen a las ventas del cigarrillo tradicional.

Otro problema actual es la poca información científica y válida para recomendarlo como herramienta eficaz para dejar de fumar en usuarios que llevan varios intentos y no han logrado con las terapias de cese de tabaquismo convencionales.

Objetivo:

Revisar la evidencia disponible sobre los efectos nocivos para la salud humana, atribuidos a los compuestos tóxicos del cigarrillo electrónico.

Material y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas PubMed, Lilacs y revistas académicas y Google académico, seleccionando artículos publicados después del año 2010, priorizando artículos de años más recientes, se incluyeron artículos tipo revisión sistémica, narrativa, algunos estudios transversales y ensayos clínicos, se incluyeron artículos en inglés y en español, se utilizaron los términos Mesh para “tabaquismo”, “cigarrillo electrónico”, “efectos en la salud humana”, “regulación del cigarrillo electrónico”, cigarrillo electrónico y embarazo . Se excluyeron artículos en los cuales se evidenciaran sesgos en los estudios, datos no concluyentes, idiomas diferentes al inglés o español, o no proporcionaran información sobre efectos del cigarrillo electrónico en la salud humana, que encaminara el objetivo de la revisión. Se tomó en cuenta información publicada por la Organización Mundial de la Salud OMS, recomendaciones realizadas *por el* Centers for Disease Control CDC y la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU FDA, se revisaron informes finales de La Academia Nacional de Ciencias de EE.UU con respecto a los efectos del cigarrillo electrónico y algunas alertas sanitarias publicadas en diferentes países sobre reporte de casos en relación al uso del dispositivo.

También se revisó diferentes políticas sobre la regulación del cigarrillo electrónico en varios países del mundo.

Historia

Los cigarrillos electrónicos conocidos también como “e-cigs,” “cigalikes,” “e-hookahs,” “mods” “vape pens” “vapes” o “sistema de taques” (3), iniciaron como una alternativa al cigarrillo tradicional y fueron diseñados por el farmacéutico chino Hon Lik en el 2000 y se introdujeron a China en 2003 (1,2). Inicialmente se llamaban Ruyan, que en chino significa “parecido a fumar”, estos no fueron diseñados como

herramienta para dejar de fumar, como sí lo son los parches de nicotina, las gomas o las pastillas; por el contrario, se crearon para que suministraran nicotina y evadieran las regulaciones (3), extendiéndose así por todo el mundo y para el 2007 se habría aumentado su comercio a muchos países (2). A finales de la primera década del siglo XXI ingresaron a Estados Unidos, Europa y Asia (4). Para el 2016 Estados Unidos, fabricaba alrededor de 250 marcas de estos cigarrillos (5). Los cigarrillos electrónicos han ido teniendo cambios, respecto a su diseño, lo que hace que el usuario tenga más control sobre la concentración de nicotina, la composición del líquido y cómo éste se aeroliza o se vapea (6).

Los bolígrafos para vapeo son elementos parecidos a un cigarrillo convencional, se pueden parecer a un lapicero o a una USB, de hecho JUUL, es un dispositivo de cigarrillo electrónico portátil, plano y rectangular con un puerto recargable como una USB, tiene cartuchos o cápsulas que el usuario puede intercambiar y se llenan con el líquido del cigarrillo electrónico aromatizado (6). Fue introducido a mediados del 2015 en Estados Unidos, y para el 2018, fue el sistema de cigarrillo electrónico más vendido, con más del 70% de las ventas en dicho país (6,7). JUUL fue creado por dos estudiantes ya graduados de la Universidad de Stanford, con el objetivo de producir una experiencia de vapeo más satisfactoria y similar a un cigarrillo convencional, aumentando más la cantidad de nicotina suministrada por el cigarrillo electrónico, y además fueron capaces de crear un líquido que se podía vaporizar eficazmente con temperaturas más bajas (8). Probablemente, el éxito en ventas de esta marca de cigarrillo, se le atribuye a su diseño, ya que éste ha sido muy atractivo para los jóvenes.

En una encuesta realizada en el 2017, se reportó que el 8% de los jóvenes entre los 15 a 25 años habían usado JUUL en el mes anterior a la encuesta (9).

Epidemiología

El uso de este dispositivo ha aumentado con rapidez, especialmente en adolescentes. Se puede decir que casi se triplicó su uso en el año 2011 y para el 2013 y 2014 se duplicó su consumo en dicha población (10). Desde 2011 a 2015 el uso de este dispositivo ha aumentado en un 900 % en los adolescentes, y para el 2014 era el producto con nicotina más usado en esta población (9). Los usuarios de estos cigarrillos son personas que inician a fumar sobre todo niños y adolescentes, fumadores activos que desean dejar o disminuir el cigarrillo o fumadores habituales (11).

En el 2016, más de un billón de personas en el mundo fumaba cigarrillo. En Estados Unidos 34.3 millones (14%) de adultos mayores de 18 años eran fumadores y 6,9 millones (2,8%) eran usuarios de cigarrillo electrónico para el año 2017 (12). Las tasas de uso de dicho dispositivo fueron más altas en los jóvenes con un aumento acelerado en dicha población (13). En Estados Unidos, la tasa más alta de consumo de cigarrillo electrónico se vio en los usuarios de cigarrillos tradicionales 64,7%, y un tercio de usuarios del cigarrillo electrónico, no eran fumadores de cigarrillo tradicional; lo que refleja el consumo alto en personas que no fuman (12). Realmente existe un porcentaje alto de jóvenes que usan cigarrillo electrónico y no tienen un consumo previo de tabaco (14).

El 0,3% de los jóvenes en Estados Unidos usan cigarrillo electrónico sin nunca haber fumado (15), lo que aumenta el riesgo para el uso del cigarrillo tradicional en

dicha población, siendo el riesgo de 3,62 veces mayor para el uso de cigarrillo tradicional, una vez han probado el cigarrillo electrónico (16).

Si los jóvenes estadounidenses continúan fumando como lo están haciendo actualmente, se estima que 5,6 millones de la población actual menor de 18 años o uno de cada 13, morirá a temprana edad por una enfermedad relacionada con el tabaquismo (17).

En el 2018, el 43% de los estudiantes del último año en Estados Unidos ya habían probado alguna vez el cigarrillo electrónico, lo que significa un 20% más con respecto al uso de cigarrillos convencionales (2). En Estados Unidos, 20% de las personas que fuman han usado cigarrillos electrónicos alguna vez en la vida, y en Europa esta cifra es del 7,6% (18). Datos de la *National Youth Tobacco Survey* del 2015, mostraron que el 27,1% de los adolescentes de Estados Unidos, alguna vez han probado el cigarrillo electrónico, 13,5% eran estudiantes de educación media, y 37,7% de secundaria, 5,3% de los jóvenes de educación media eran usuarios activos del cigarrillo electrónico y el 0,6% lo usaban frecuentemente (al menos un cigarrillo electrónico por 20 o más días en los últimos 30 días previos a la encuesta), cifras que aumentaron en estudiantes de secundaria, donde se encontró que el 15,5% eran usuarios actuales y 2,5% lo usaban con frecuencia (10).

En Nueva Zelanda, por ejemplo, la prevalencia para probar el cigarrillo entre los jóvenes de 14 y 15 años paso del 7% en el 2012 y al 20% para el año 2014 (16). En París, en una encuesta realizada en el 2012 a 2013 a niños y adolescentes entre los 12 a los 19 años, se encontró que había aumentado en un 8,1% el consumo de cigarrillos electrónico y un 10% de personas que no fumaban dijeron que podrían experimentarlo en un futuro (17).

Algunos estudios indican que los adolescentes sí tienen conocimiento y consciencia sobre el uso del cigarrillo electrónico, por ejemplo en estudiantes de Rumania es del 93% (18), en estudiantes de 12 a 18 años de Finlandia en el año 2013 fue 85% (19), y en Canadá, en donde está prohibido la venta de cualquier cigarrillo electrónico es hasta de un 43% en personas de 16 a 30 años (20). En las escuelas de Canadá se documentó que quienes habían usado el cigarrillo electrónico, fueron más propensos al uso del cigarrillo tradicional (21).

En general, la población tiene conocimiento sobre los cigarrillos electrónicos, por ejemplo, en Brasil y México las prevalencias de conocimiento son del 35% y 24% respectivamente para el uso del cigarrillo electrónico, en Australia, Estados Unidos y Países Bajos, la prevalencia de conocimiento es de 66%, 73% y 88% respectivamente (22). Con respecto a los países europeos las prevalencias para probar los cigarrillos electrónicos también son altas, para el año 2013 en jóvenes de Finlandia entre los 12 y 18 años la prevalencia fue de un 17% (19), para el mismo año, 19% de los jóvenes de 14 a 17 años en Nordeste de Inglaterra ya habían probado el cigarrillo electrónico (23), y hasta un 24% de los jóvenes en Polonia entre los 15 a 19 años para el año 2010-2011 habían probado el cigarrillo electrónico (24), 24% en Irlanda y 25% en Rumania (23).

En Colombia, al no existir regulación con el uso del cigarrillo, ha llevado a un consumo estimado del 19,7% en hombres y 13,6% en mujeres universitarias en el año 2016 (25). El 16,6% de los universitarios y 19,6% menores de 18 años han usado alguna vez el cigarrillo electrónico (26).

Debido al aumento del uso de estos cigarrillos electrónicos, se proyecta que para el 2023 las ventas de estos cigarrillos superen a las ventas del cigarrillo tradicional (27).

Estructura del cigarrillo electrónico

El cigarrillo electrónico está compuesto por una batería que usualmente es recargable, una bobina de calentamiento, en la cual la cantidad de vapor depende de la temperatura, inclusive algunos dispositivos de nueva generación pueden modificarla, tiene una cámara vaporizante con una mecha que está en contacto con el líquido del cigarrillo electrónico, y finalmente la boquilla (28). Los dispositivos de nueva generación tienen baterías más grandes, lo que hace que puedan calentar el líquido a temperaturas mayores, y con ello pueden generar más liberación de nicotina y demás sustancias tóxicas que tiene el cigarrillo electrónico, lastimosamente esto aumenta los peligros de su uso ya que no están siendo regulados (29).

Los cigarrillos electrónicos contienen un líquido, el cual se calienta, produciendo un aerosol que es inhalado o “vapeado” por el usuario de cigarrillo electrónico (30). La mayoría de los cigarrillos electrónicos tienen un diseño parecido al cigarrillo tradicional, de tal manera que las personas experimenten un comportamiento visual, sensorial y conductual parecido al fumar un cigarrillo tradicional (31).

El aerosol del cigarrillo electrónico simula el humo del cigarrillo tradicional, una vez se hace una inhalación, el aerosol llega a los pulmones y una parte restante se exhala al medio ambiente (32).

En la actualidad existen tres generaciones de cigarrillos electrónicos, los de primera generación, similares a los cigarrillos tradicionales en forma y colores llamados también *cig-like*; los de segunda generación son lapiceros o dispositivos con tanque para el líquido, conocido como eGo, y los de tercera generación son dispositivos modificables con tanque de mayor tamaño y conocidos Mods o Vaper (18).

La reciente generación de estos cigarrillos contiene entre 320 mg a 700 mg de tabaco molido que se calienta con una cuchilla térmica que es electrónica y permite 14 inhalaciones en seis minutos con una temperatura máxima de 350 grados centígrados, dejando el cigarrillo íntegro al finalizar (32). Las tres marcas comercializadas en 27 países para el año 2017 han sido “IQOS” de Phillip Morris, “GLO” de British American Tabaco y “PLOOM TECH” de Japón Tobacco Internacional (33).

Compuestos del cigarrillo electrónico

Componentes	Sustancias	Daño potencial
Tóxicos	Formaldehído, acetaldehído, acroleína, nanopartículas, Alcaloides de tabaco, solventes, acetona, benzaldehído, y especies de oxígeno reactivas.	Acroleína: aumento riesgo cáncer de pulmón, asma y EPOC. Formaldehído: aumenta la secreción de mucina.
Compuestos volátiles orgánicos	Tolueno y Xileno	
Metales	Cromo, aluminio, hierro, cobre, plata, zinc, estaño, magnesio, y arsénico.	Carcinogénico, Tóxico para el sistema reproductor e inmune.
Saborizantes	Diacetil, 2,3 Pentanediona, y acetoina y tiene más de 7000 líquidos, con distintos sabores	Di acetil: Bronquiolitis obliterante.
Drogas	Tadalafil y Rimonabant.	
Compuestos Tóxicos en el aerosol del cigarrillo	Glicol, Glicerina, Propilenglicol, nicotina.	Glicol: Carcinogénico Glicerina vegetal: irritación, dolor de cabeza
Sabores del cigarrillo electrónico	Aldehídos: vainilina, benzaldehído, Berry/fruta, cinamaldehído, canela, damascenona, tabaco, alcohol bencílico, terpenos, pirazinas (café y chocolate), mentol, mentona, compuestos con sabor a menta, dulces y etil maltol.	Canela: Aumento en niveles de IL-8
Hidrocarburos aromáticos Policíclicos	antraceno y fenantreno Y Nitrosaminas específicas de tabaco	Efectos carcinogénicos

Tomado de (3) (14) (32) (34) (35)

Es importante tener en cuenta que algunos de estos saborizantes son utilizados en alimentos y algunos cosméticos y son regulados para estos usos, mas no está

regulada la concentración en el cigarrillo electrónico y hasta el momento no se conoce el perfil de seguridad en el pulmón cuando éstos se usan de forma inhalada. (36) (37). La mayoría de estos sabores son tabaco y menta, seguido por los sabores a frutas, postre y dulces, también incluye sabores alcohólicos por ejemplo daiquiri, margarita, y fresa. Todo esto, hace que aumente más el consumo y con ello la dicción a nicotina en población joven quienes cada vez se ven más atraídos por este tipo de cigarrillos (38,39).

Efectos sobre la salud humana

Se puede decir que existe una menor exposición a algunos químicos con el uso del cigarrillo electrónico (28), por ejemplo al no quemar tabaco pueden ser considerados dispositivos con menor riesgo para la salud que los cigarrillos tradicionales (40), en el humo de tabaco hay más 4000 compuestos tóxicos y carcinogénicos que están ausentes en el electrónico, este a su vez suministra nicotina pero está libre de combustión por lo que se le atribuye menor riesgo cuando se compara con el cigarrillo tradicional (30). Los componentes tóxicos generados en el vapor del cigarrillo electrónico son 9 a 450 veces más bajos en este dispositivo, comparado con el cigarrillo tradicional (41) (42). Un solo puf de cigarrillo de tabaco contiene $> 1 \times 10^{15}$ (42).

Sistema pulmonar

Con respecto a los componentes tóxicos del cigarrillo electrónico, se ha encontrado irritación de las vías aéreas, hipersecreción de moco, aumento de síntomas respiratorios en pacientes con asma, fibrosis quística y enfermedad obstructiva

crónica (3). En general los pacientes con enfermedades pulmonares preexistentes pueden tener mayor obstrucción aguda de las vías respiratorias tras la exposición del cigarrillo electrónico (42).

Se ha reportado eritema e irritación de la mucosa en usuarios de cigarrillo electrónico que son previamente sanos y en casos más graves se ha encontrado daño bronquial (43) (44). También se ha reportado aumento en los niveles de mucina, incluyendo niveles de mucina MUC5AC los cuales se relacionan con disminución de la función pulmonar en pacientes con EPOC, y a su vez son un biomarcador de bronquitis crónica, lo que entonces refleja que son un marcador de daño en pacientes fumadores de cigarrillo electrónico (43,45).

Los usuarios de cigarrillo electrónico tienen más aumento de las exacerbaciones por asma, la severidad y el control de estas (46-48). Existe mejoría en pacientes con enfermedades pulmonares como EPOC y asma cuando cambian el cigarrillo tradicional por el cigarrillo electrónico (49).

Vapear no mostró cambios importantes en medidas como peso corporal, monóxido de carbono exhalado, y conteo de células sanguíneas (49). Sin embargo, existe un estudio realizado en Italia llamado ECLAT, que demostró que la concentración de monóxido de carbono, sí se ve disminuida en los usuarios de cigarrillo electrónico, cuando se mide el CO exhalado a dichos usuarios (31). La disminución en la fracción espiratoria de óxido nítrico, el aumento en la impedancia respiratoria y la resistencia de vías respiratorias es similar con el uso de cigarrillo tradicional (50).

Existe riesgo de bronquiolitis obliterante asociado al diacetil de los cigarrillos electrónicos y hay disminución de la capacidad pulmonar medida por el FEV 1 (36) (51). Las partículas menores de 2,5 micrómetros de diámetro aumentan el riesgo de

enfermedades cardiacas, de cáncer de pulmón y crisis de asma (51). Tanto en el usuario del cigarrillo electrónico, como el que se expone de forma pasiva a este experimenta cefalea, tos seca, irritación de boca y garganta (48) (52). El propilenglicol es un disolvente que está formado por la hidratación del óxido de propileno el cual es un probable carcinógeno humano (53), y a su vez está asociado a infección en vías respiratorias superiores (54).

Se han detectado casos de neumonía lipóide exógena por inhalación de glicerina, el primer caso reportado fue en el 2012 (55), la glicerina vegetal se asocia a irritación de ojos, pulmones y esófago (56), aunque se considera que es segura para consumo oral, no se conoce su perfil de seguridad cuando se usa de forma inhalada (56). También hay casos de fibrosis pulmonar relacionada con algunos compuestos tóxicos del cigarrillo electrónico aparentemente seguros (57).

En la mayoría de casos, el daño pulmonar asociado al aerosol de los cigarrillos electrónico se reporta a nivel del parénquima y las vías respiratorias inferiores (58). Se han encontrado varios tipos de neumonitis que incluyen lipóide, eosinofílica por hipersensibilidad e intersticial por uso constante del cigarrillo electrónico (59).

Se han reportado casos de neumotórax en personas con predisposición, lo que indica que existe alguna asociación entre el vapeo y el riesgo de neumotórax y/o enfisema pulmonar (59).

Por otro lado, el cigarrillo electrónico es usado para la inhalación de otro tipo de sustancias aparte de la nicotina, como fentanilo y cannabis, bien sea puras o mezcladas con otras sustancias, convirtiéndolo así en un vehículo para el consumo de sustancias psicoactivas (59) (60). En un estudio de 2018, el 10,9% de los estudiantes universitarios informaron que habían usado el cigarrillo electrónico con

marihuana en los últimos 30 días, mientras que para el 2017 este porcentaje fue del 5,2% (61). El vapeo con cannabis puede ocasionar baro trauma, neumotórax espontaneo y enfisema bulloso, similar a fumar cannabis solo, la inhalación de marihuana en el vapeo posiblemente genere más presión negativa alveolar y daño en la membrana alveolo- capilar (61). Para enero de 2020, se reportaron 2668 casos de EVALI (Lesión Pulmonar Aguda por el vapeo), 82% de estos casos reportaron uso de tetrahidrocannabinol (THC) en el líquido del cigarrillo electrónico, y por esto el CDC recomienda evitar el uso de cigarrillos electrónicos que contentan THC (58). Existe evidencia que algunos cigarrillos electrónicos contienen drogas recreativas como agonistas del receptor de cannabinoide, crack, cocaína, LSD y metanfetaminas (62).

Se investigó los síntomas clínicos de 53 vapeadores en Illinois y Wisconsin, y en quienes se reporta síntomas gastrointestinales en el 81%, síntomas constitucionales en el 100% de los pacientes, respiratorios el 98% y fueron disnea y tos, 69% tenía hipoxemia, el 94% tenían neutrofilia, 55% reportaron aumento de las transaminasas, 15 pacientes fueron diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria y la radiografía de tórax era anormal en la mayoría de los pacientes, en los pacientes a quien se le realizo tomografía de tórax se encontraron hallazgos anormales como opacidades de vidrio esmerilado (63), todos estos hallazgos han sido encontrado en 25 estados más, por lo cual están siendo objeto de investigación por el CDC (64). Para noviembre 5 del año 2019, se notificaron en el CDC 2,051 casos de lesiones pulmonares asociado al vapeo, y 39 muertes fueron confirmadas (65).

Un estudio reciente en fumadores jóvenes sanos y ocasionales y fumadores más pesados de mediana edad mostró que a los 15 minutos de estar expuestos al

aerosol de un cigarrillo electrónico de 60 W se les alteraba el intercambio gaseoso, tuvieron reducción del flujo espiratorio y además tuvieron aumento en las concentraciones en sangre de la proteína específica de pulmón CC16, la cual es secretada por las células cercanas a los bronquios terminales, lo que entonces sugiere que el cigarrillo electrónico puede causar un daño agudo en las vías respiratorias pequeñas (66).

Sistema cardiovascular

Con respecto al sistema cardiovascular, estudios encontraron que fumar cigarrillo electrónico produce un ligero aumento de la presión arterial diastólica (67). No hay cambios en la presión arterial sistólica ni en la frecuencia cardiaca con el uso del cigarrillo electrónico, pero si hay un aumento en el índice TEI (67), llamado también índice de rendimiento miocárdico, el cual es un parámetro que sirve para evaluar el rendimiento ventricular global, siendo muy útil para estudiar la función del ventrículo derecho e izquierdo, evaluando así la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos (68). La nicotina aumenta la rigidez arterial y altera la microcirculación (69), lo que sugiere que la nicotina de los cigarrillos electrónicos, se convierte entonces en un factor de riesgo cardiovascular.

Sistema inmune

El vapor del cigarrillo electrónico, aumenta los procesos inflamatorios, el estrés oxidativo y genera necrosis y apoptosis (70,71). En algunas investigaciones con células In vitro se ha descrito algunos efectos de los cigarrillos electrónicos como son citotoxicidad, estrés oxidativo, inflamación de las células, aumento de roturas de

cadena de ADN, y muerte celular, hay disminución de la supervivencia clonogénica en líneas celulares epiteliales normales, se ha descrito carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, desregulación de la expresión génica, promoción de la infección por rinovirus humano y pérdida de la barrera endotelial pulmonar (71). Además los metales y sustancias como el formaldehído y la acroleína presentes en el aerosol del cigarrillo electrónico pueden inducir disfunción endotelial y estrés oxidativo (72).

En un estudio reciente se demostró que el diacetil, la pentanediona, y otros aromatizantes encontrados en el cigarrillo electrónico como la acetoina, diacetil y malta generan una respuesta pro inflamatoria en las células epiteliales de los pulmones y en los fibroblastos pulmonares disminuyendo rápidamente la resistencia en las células epiteliales de los bronquios generando deterioro de la respuesta inflamatoria (73).

Estudios en humanos han demostrado que el vapeo altera los genes de la mucosa nasal, los niveles y la expresión de más de 200 proteínas del epitelio bronquial asociados con la funcionalidad de la membrana, esto posiblemente se le atribuye al Propilenglicol y la glicerina vegetal presente en el cigarrillo electrónico, existe además una alteración en la homeostasis de los lípidos pulmonares atribuibles a compuestos tóxicos del cigarrillo electrónico (44,73).

Sistema bucal

Un estudio transversal, realizado con 65528 adolescentes en el año 2016 evaluó la asociación del uso del cigarrillo electrónico y la salud oral de dichos adolescentes encontrando que existe una posibilidad significativamente mayor de padecer dolor

en la lengua o en el interior de la mejilla ,y fractura de los dientes en los usuarios que fuman cigarrillo electrónico (74).

Pareciera que es la nicotina el principal factor causal de los daños a nivel dental como son las fracturas o los dientes agrietados, por otro lado la exposición de las células de la pulpa dental a la nicotina ocasionan una respuesta inflamatoria en la pulpa del diente que puede inclusive progresar a necrosis pulpar (75). La nicotina ayuda con el crecimiento de biofilm del *Streptococcus mutans* lo que lleva a el aumento de caries (76). También se ha demostrado que el cigarrillo electrónico aumenta la inmunidad innata llevando al aumento de la virulencia de las bacterias. Sin embargo, los autores dejan claro que por ser un estudio transversal, debemos interpretar los resultados con cuidado ya que realmente existen otras variables que pueden influir, como por ejemplo la higiene oral, y la dieta de las personas, los cuales son factores que además pueden afectar negativamente la salud oral y son factores importantes en la formación de caries dental.

Sistema tegumentario

Se ha reportado quemaduras en piernas, áreas genitales, boca, cara y manos, debido a explosión de la batería (77). Los modelos más nuevos de cigarrillos electrónicos tienen una batería que contiene iones de litio, a la cual se le ha atribuido lesiones por explosión de estos cigarrillos en los últimos años (78).

Entre los años 2009 y 2016 en Estados Unidos se reportó 195 informes de lesiones por explosión de los cigarrillos electrónicos, de los cuales 29% fueron severas (79).

La mayoría de los accidentes reportados fueron por auto explosión del dispositivo, se reportaron más casos en hombres, con lesiones en muslos y en manos.

El cigarrillo electrónico, expone a riesgos de accidentes tanto en adultos como en niños, tal vez porque se subestima la toxicidad debida a los componentes tóxicos como es la nicotina, el propilenglicol y el cannabis (80).

Anteriormente la dosis fatal de nicotina reportada en 1969 (81) era de 60 mg, y fue basada en estudios en ratones, pero ahora estudios más recientes sugieren que la dosis letal esta entre 0,5 a 1 gr (82).

Es importante tener en cuenta que la mezcla de nicotina y propilenglicol que tiene el líquido del cigarrillo electrónico, lleva a una intoxicación que produce una acidosis láctica, con elevación del anión Gap, y por otro lado la intoxicación aguda por nicotina puede llevar a depresión del sistema nervioso central e insuficiencia respiratoria, la cual se debe de intervenir en las primeras 3 horas de la intoxicación (83).

Sistema nervioso central

Las especies reactivas de oxígeno se han asociado con trastornos neurodegenerativos, déficit sensorial, enfermedades psiquiátricas y enfermedades cardiovasculares (84). En un estudio en ratones se demostró que, la nicotina, activa ciertas regiones en el cerebro, como la amígdala epiléptica, produciendo convulsiones, que inclusive se confirma con la presencia de convulsiones en la intoxicación aguda por nicotina, lo que reafirma esta hipótesis (85). Casos reportados de convulsiones sugieren entonces que el vapeo se asocia a la aparición de éstas, bien sea por la nicotina o por el propilenglicol presente en el cigarrillo electrónico. Por otro lado, el glicerol induce alteración del ritmo circadiano (86).

Hay disminución en la reducción del funcionamiento psicomotor, debido a etanol encontrado en el líquido del cigarrillo electrónico, un estudio mostro que el 71% de las marcas de cigarrillo electrónico tenían etanol en el líquido de ellos (86). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos tienen efectos carcinogénicos, respiratorios, inmunológicos y reproductivos (87).

Nicotina del cigarrillo electrónico

La nicotina es un estimulante del sistema nervioso central y periférico, responsable de la adicción a los productos de tabaco, su inhalación puede causar mareo, náuseas o vómito, en la piel puede generar reacciones tóxicas y se debe tener en cuenta que algunos cartuchos tienen alta concentración de nicotina lo que puede aumentar más el riesgo de toxicidad (72). Es importante tener en cuenta que hay factores que pueden aumentar los niveles de nicotina en el cigarrillo electrónico por ejemplo: La generación del dispositivo, la experiencia del usuario, y el patrón de inhalación, son factores pueden aumentar la calefacción del cigarrillo, lo que a su vez modifica la composición del aerosol y hace que se aumenten los niveles de nicotina, formaldehído, acetoina, acetaldehído y compuestos de carbonilo cuyo resultado final es el aumento de la toxicidad de éstos (1,88,89).

La nicotina produce aumento de la frecuencia cardiaca, en el trabajo del miocardio, aumento en la demanda de oxígeno, favorece además la agregación plaquetaria y vasoconstricción coronaria (88), se considera una sustancia co-carcinogénica, aumentado el riesgo de cáncer de orofaringe y de páncreas, ya que inhibe la apoptosis celular y estimula la proliferación celular (90).

La cantidad de nicotina presente en los cigarrillos está determinada por la carga de los cartuchos o la concentración del líquido con que sean recargados que es aproximadamente entre 0-36 mcg. Pero es importante aclarar que el nivel de nicotina que aparece en las etiquetas de los cigarrillos electrónicos, a menudo es muy diferente a los valores medidos posteriormente, lo que significa que la etiqueta muestra una concentración de nicotina que no es la que realmente aparece en la etiqueta (91) (92), y que esta concentración varía acorde a las marcas de los cigarrillos electrónicos (32). El contenido de nicotina según las pautas de Asociación Americana de Estándares de Fabricación del líquido del cigarrillo electrónico, debe ser más o menos el 10% de lo que diga en la etiqueta (93). Se han notificado casos de intoxicación sobre todo en niños en quienes la ingesta mayor a 6 mg puede ser letal (94).

Los fetos de primates que fueron expuestos a cigarrillos electrónicos que contiene nicotina presentaron alteración de la actividad sináptica, disminución del neuro desarrollo y cambios prematuros en la replicación celular (95). En países como India, Suecia y Estados Unidos, se ha reportado mayor tasa de parto prematuro, apnea neonatal, y muerte fetal, tras la exposición al cigarrillo electrónico. Por otro lado, la exposición a nicotina así sea vía dérmica, disminuye el coeficiente intelectual y el desempeño escolar (95).

Los receptores nicotínicos de acetil colina (nAChE) son canales iónicos, activados por ligandos que se expresan en las vías respiratorias, estos receptores pueden regular la proliferación celular e inhibir la apoptosis (96) y una proliferación incontrolada de células es un precursor de cáncer.

Por otro lado, la nicotina aumenta la rigidez arterial y altera la microcirculación (69), lo que sugiere que la nicotina de los cigarrillos electrónicos, se convierte entonces en un factor de riesgo cardiovascular. En definitiva, la nicotina de los cigarrillos electrónicos tienen efectos farmacológicos demostrados en cualquier órgano donde se exprese el receptor nAChR aumentando así la inflamación de las vías aéreas, la susceptibilidad a las infecciones, y el riesgo de desarrollar EPOC o cáncer de pulmón (6).

Regulación del cigarrillo electrónico

La Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos, la Sociedad española de Neumología y Cirugía y grupo de abordaje de tabaquismo insisten en la necesidad de la regulación del cigarrillo electrónico para poder determinar la eficacia y la seguridad de este (95). La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) emitió una norma para regular todos los productos de tabaco en la cual se les permite a dicha entidad regular la fabricación, distribución y la comercialización de todos los productos de tabaco, en los cuales se incluye los cigarrillos electrónicos, y restringe las ventas a los jóvenes (97).

La FDA advierte que los cigarrillos electrónicos deben ser clasificados como dispositivos de suministro de drogas similares a la nicotina, y por este motivo aun no es aprobado por ellos. Incluso, más de 60 países en el mundo han regulado o prohibido su uso. El 24 de abril del 2018, la FDA le solicitó a la compañía que fabrica los dispositivos JUUL documentos sobre sus estrategias de ventas, marketing, impacto a la salud pública y los efectos adversos relacionados con el cigarrillo electrónico (98) de esta manera la compañía cambió su marca y ahora ofrece solo

3 sabores virginia *tobacco*, *classic tobacco* y *mentol*, todo esto con el fin de que fueran menos atraíbles para los jóvenes (29).

La Organización Mundial de La salud reitera que no hay evidencia científica para validar el uso de estos dispositivos como estrategia para dejar de fumar, además ha prohibido su uso en población joven, le prohíbe a los fabricantes que lo comercialicen con la idea de que sirven para como estrategia para dejar de fumar (99). Además advierte sobre las posibles consecuencias deletéreas que pueden ocasionar los sistemas electrónicos de administración de nicotina a niños, adolescentes, mujeres en edad fértil y/o en estado de embarazo y sus posibles consecuencias para el desarrollo cerebral tras la exposición del feto a la nicotina (100). Además Invita a las partes del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMTc) a considerar la posibilidad y o necesidad de prohibir o regular los sistemas electrónicos administradores de nicotina y los sistemas similares sin nicotina (SEAN y Los SSSN) (98).

Países como Australia prohíbe la importación de cartuchos que tengan nicotina. En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) y en Uruguay se prohíben las ventas, la publicidad y la importación de cigarrillos electrónicos hasta que no tengan evidencia de su seguridad, lo mismo sucede en Turquía (94,99). En Venezuela la venta de cigarrillos electrónicos fue prohibida en el 2012, generando multas a quien los distribuya o los promocionen. En Panamá la venta está prohibida desde el 2019 (100). En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no recomienda utilizar estos dispositivos como tratamiento para dejar de fumar, tampoco autoriza la importación de éstos (100). En Chile desde el 2010 los cigarrillos electrónicos deben someterse a la

regulación de los productos farmacéuticos, tener registro sanitario y el uso debe ser como medicamento para reducir o moderar el hábito de fumar (101).

En España, desde el 2014 los cigarrillos electrónicos están en la ley antitabaco, se prohíbe su uso en establecimientos sanitarios, centros de administraciones públicas, centros docentes excepto en espacios al aire libre en universidades y escuelas para adultos, prohibidos en parques infantiles, medios de transporte, se pueden usar en bares, restaurantes, prohíbe la venta a menores de edad, y regula la publicidad de los cigarrillos electrónicos en horario infantil (100).

En Francia está prohibido el uso del cigarrillo electrónico en espacios públicos desde el 2013 (20). En Reino Unido por el contrario hay una nueva directriz, donde aprueba el uso de SEAN tenga o no nicotina, y lo aprueba como medicamento coadyuvante para dejar de fumar, pero indicando siempre que debe ser alternativa para el tabaco (102).

La Agencia de Salud Pública de Inglaterra (PHE) en el año 2015 declaró que los cigarrillos electrónicos son 95% menos dañinos cuando se compara con los convencionales y lo recomienda a aquellos fumadores que desean dejar el hábito de fumar (102).

En Colombia, la alerta sanitaria del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) afirma que no está aprobado el uso de cigarrillo electrónico como dispositivo que ayude a dejar de fumar, no aconseja su uso, y no es posible certificarlo como un dispositivo que no requiere registro y sus efectos aún están siendo investigados (103). Incluso, hay una alarma sanitaria que se publicó en el 2019 (005-10) la cual advierte sobre la comercialización de dichos dispositivos e informa que no hay autorización para éstos (103) y en el oficio 300-40062010 se

informa que no darán certificación a los cigarrillos electrónicos de que no requieren registro sanitario, ya que se considera que no hay suficiente información sobre estos dispositivos y posibles consecuencias a la salud humana (104).

En octubre de 2016 se publicaron consideraciones basadas en la evidencia para la reglamentación de los cigarrillos electrónicos, proponiendo advertencias y prohibiendo su uso en lugares públicos (100). Pero actualmente Colombia no cuenta con una normativa que regule los SEAN y los SSSN (98). El 21 de octubre de 2019, el Ministerio de Salud y Protección Social publicó la circular externa 32 de 2019, en la cual da directrices de alerta, instrucciones y recomendaciones relacionadas con los efectos nocivos del uso de sistemas electrónicos de administración de nicotina y sin suministro de nicotina (105).

En Colombia, los SEAN y los SSSN deben ser regulados por las instancias competentes, dado que no hacerlo implicaría desconocer el principio de precaución de la salud pública, definido como: “La existencia de indicios fundados de una posible afectación grave de la salud de la población, aun cuando hubiera incertidumbre científica sobre el carácter del riesgo, determinará la cesación, prohibición o limitación de la actividad sobre la que concurran” (102).

Existen cuatro opciones de política para la regulación de dichos dispositivos

1. Regulación de los SEAN, los SSSN y similares como productos sucedáneos del tabaco, en el marco de la legislación vigente.
2. Regulación de los SEAN y similares como medicamentos para la cesación tabáquica.
3. Regulación específica para los SEAN y los SSSN y similares como productos de consumo humano.

4. Prohibición total para la fabricación, exportación, importación, comercialización, uso, consumo, publicidad, promoción y patrocinio de los SEAN, los SSSN y similares (102).

Respecto a las medidas tomadas en otros países en relación a estas políticas para el uso y regulación de dichos dispositivos se encontró que 68 países de los cuales se sacó información; 19% en el 2016 implementaron la opción de política #1, el 6% lo regularon como medicamento, 26% adoptaron la política #3, y 4% se acogieron a la política 4, y 51% implementaron la opción #1 pero en combinación con otras políticas (102).

¿Puede ser una herramienta para dejar de fumar?

Realmente no hay estudios que afirmen que pueda ser una herramienta eficaz para dejar de fumar, pero si se puede afirmar que el cigarrillo electrónico con nicotina ayuda a controlar los síntomas de abstinencia (106). Un informe de la Academia Nacional de Ciencias NSA identificó que la evidencia para afirmar que el cigarrillo electrónico sea efectivo como estrategia para dejar de fumar aún es insuficiente, a diferencia de las terapias de reemplazo de nicotina, que además de estar aprobada por la FDA si han demostrado ser efectivas para ayudar a dejar de fumar en usuarios de cigarrillo tradicional y no generan tanta dependencia como si lo hace el cigarrillo electrónico (42).

Algunos estudios dicen que hay fumadores activos que disminuye el consumo de cigarrillo, pero realmente la evidencia científica es de baja calidad y presenta sesgos importantes (104).

Sí está demostrado que el cigarrillo electrónico reduce el daño en fumadores de cigarrillo de tabaco, pero al mismo tiempo se está aumentando su uso en jóvenes que quizás nunca han fumado, quienes muy probablemente terminarán en el uso de cigarrillo de tabaco (107).

Cigarrillo electrónico y embarazo

Realmente no hay estudios que evalúen los efectos reproductivos del uso de cigarrillo electrónico en gestantes (108), a pesar de su prevalencia, aun no se cuenta con datos sobre los efectos en la salud reproductiva de la mujer, ni los efectos en el feto tras la exposición del cigarrillo electrónico (109).

La Academia Nacional de Ciencias de EE. UU concluyó en su informe del 2018 que poco se conoce sobre los efectos nocivos del cigarrillo en el embarazo, un informe de la academia (110) llegó a dos conclusiones: no existe evidencia sobre si los cigarrillos electrónicos tienen o no consecuencias en el embarazo y, no existe evidencia suficiente sobre si el uso en gestantes afecta el desarrollo del feto.

Estudios en animales han demostrado que la exposición prenatal a la nicotina afecta la vascularización de la placenta, lo que genera una disminución del área de la decidua y zona de unión, también hay disminución en la expresión y producción de factores angiogénicos que lleva a una diferenciación limitada de trofoblastos y expresión de los receptores placentarios de acetilcolina nicotínicos (108). La exposición intrauterina a la nicotina en modelos animales se asoció a desenlaces adversos en el sistema cardiovascular, pulmonar y en el cerebro, a nivel pulmonar se encontró disminución en la superficie, peso y volumen de los pulmones, y lesiones como enfisema en el cerebro, se encontró alteración en las vías

serotoninérgicas, dopaminérgicas y de norepinefrina lo que a su vez lleva a alteración cognitiva y conductual en la descendencia (111).

La administración de nicotina durante el embarazo altera la expresión del transportador de serotonina en el prosencéfalo de la descendencia en el día 22 de la vida postnatal (109), también se demostró que los niveles de norepinefrina se disminuyen en el día 3 post natal (112). Los efectos de la nicotina en útero han sido demostrados inclusive hasta el día 60 post natal en modelos de ratas, en quienes se encontraron cambios histopatológicos en el cerebelo y en el hipocampo tras la exposición a la nicotina (113).

En estudios de ratas en estado de gestación expuestas al cigarrillo electrónico se encontró que tenían una alteración en la metilación del DNA, lo que posiblemente se asocie con restricción del crecimiento intrauterino y enfermedades crónicas en la adultez (114). A nivel metabólico, la demostración en modelos de ratas que la exposición a nicotina lleva a un aumento de la Presión Arterial en la vida adulta, genera un aumento de peso en la vida post natal y acumulación de grasa a nivel perivascular (115). Existe riesgo de tener una predisposición a la diabetes, asociado a la disminución en la insulina sérica que se demostró en la descendencia de estos animales (108) (116).

Los estudios en animales han servido para demostrar que la exposición a nicotina in útero, produce efectos adversos a nivel metabólico, en el sistema pulmonar, neurológico y cognitivo (109). Se ha demostrado que existe disminución en la fertilidad de la descendencia femenina (117,118) junto con mayores riesgos de defectos a nivel cardiaco (119,120).

Conclusión

Actualmente existe una falsa idea de la seguridad de los cigarrillos electrónicos y es vendido como un dispositivo inofensivo porque el usuario no se ve expuesto a los componentes tóxicos liberados por la combustión que genera el humo del cigarrillo convencional, cuando ya existe evidencia de las enfermedades y ciertos tipos de cáncer atribuibles a los componentes tóxicos del cigarrillo electrónico. Es importante tener una regulación más estricta de las ventas de este cigarrillo, de lo contrario el aumento en adolescentes y en personas que nunca han fumado crecerá exponencialmente, aumentando los costos para la salud pública a nivel mundial. Sigue siendo necesario más estudios para recomendar su uso o no como terapia para cese de tabaquismo por el momento debemos continuar con terapias aprobadas por la FDA y la invitación es a continuar investigando sobre los demás efectos deletéreos que puede ocasionar el uso de dicho dispositivo a largo plazo.

Bibliografía

1. Thiri3n-Romero I, P3rez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Guti3rrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and «low-risk» tobacco. Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr. 2019;71(1):17-27.
2. G3mez-Restrepo C, Cabarique M3ndez CA, Marroqu3n A, Botero-Rodr3guez F, Leal A. Con respecto al d3a mundial sin tabaco, ¿los cigarrillos electr3nicos pueden afectar la salud y la salud mental? Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. julio de 2019 [citado 23 de septiembre de 2020];48(3):131-2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034745019300307>
3. Thiri3n-Romero I, P3rez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Guti3rrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and «low-risk» tobacco. Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 22 de marzo de 2020];71(1):17-17-27. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=30810544&site=eds-live>
4. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine Levels in Electronic Cigarettes. Nicotine Tob Res [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 23 de septiembre de 2020];15(1):158-66. Disponible en: <https://academic.oup.com/ntr/article-lookup/doi/10.1093/ntr/nts103>
5. Nielsen-Tobacco-All-Channel-Report-Period-Ending-1.27.18.pdf [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://1lbxcx1bcuig1rfxaq3rd6w9-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/02/Nielsen-Tobacco-All-Channel-Report-Period-Ending-1.27.18.pdf>

6. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* [Internet]. 30 de septiembre de 2019 [citado 8 de septiembre de 2020];366. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l5275>
7. King BA, Gammon DG, Marynak KL, Rogers T. Electronic Cigarette Sales in the United States, 2013-2017. *JAMA*. 2 de octubre de 2018;320(13):1379-80.
8. Huang J, Duan Z, Kwok J, Binns S, Vera LE, Kim Y, et al. Vaping versus JUULing: how the extraordinary growth and marketing of JUUL transformed the US retail e-cigarette market. *Tob Control* [Internet]. marzo de 2019 [citado 8 de septiembre de 2020];28(2):146-51. Disponible en: <http://tobaccocontrol.bmj.com/lookup/doi/10.1136/tobaccocontrol-2018-054382>
9. Willett JG, Bennett M, Hair EC, Xiao H, Greenberg MS, Harvey E, et al. Recognition, use and perceptions of JUUL among youth and young adults. *Tob Control*. 2019;28(1):115-6.
10. Baca MC. How two Stanford grads aimed for Big Tech glory and got Big Tobacco instead. *Washington Post* [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/technology/2019/09/04/how-two-stanford-grads-aimed-big-tech-glory-got-big-tobacco-instead/>
11. *E-cigarettes_german_cancer_center.pdf* [Internet]. [citado 25 de julio de 2020]. Disponible en: http://www.asat.org.ar/images/comunidad/publicaciones/e-cigarettes_german_cancer_center.pdf
12. Wang TW. Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 [citado 8 de septiembre de 2020];67. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6744a2.htm>

13. Gottlieb MA. Regulation of E-Cigarettes in the United States and Its Role in a Youth Epidemic. *Child Basel Switz*. 4 de marzo de 2019;6(3).
14. Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Riggs NR, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *JAMA [Internet]*. 18 de agosto de 2015 [citado 12 de agosto de 2020];314(7):700-7. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2428954>
15. Zhu S-H, Zhuang Y-L, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ [Internet]*. 26 de julio de 2017 [citado 16 de julio de 2020];j3262. Disponible en: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j3262>
16. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association Between Initial Use of e-Cigarettes and Subsequent Cigarette Smoking Among Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 01 de 2017;171(8):788-97.
17. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [citado 11 de septiembre de 2020]. (Reports of the Surgeon General). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
18. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. :295.

19. White J, Li J, Newcombe R, Walton D. Tripling use of electronic cigarettes among New Zealand adolescents between 2012 and 2014. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* mayo de 2015;56(5):522-8.
20. Dautzenberg B, Berlin I, Tanguy M-L, Rieu N, Birkui P. Factors associated with experimentation of electronic cigarettes among Parisian teenagers in 2013. *Tob Induc Dis [Internet].* 16 de diciembre de 2015 [citado 24 de julio de 2020];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681175/>
21. Lotrean LM. Use of electronic cigarettes among Romanian university students: a cross-sectional study.
22. Kinnunen JM, Ollila H, El-Amin SE-T, Pere LA, Lindfors PL, Rimpelä AH. Awareness and determinants of electronic cigarette use among Finnish adolescents in 2013: a population-based study. *Tob Control [Internet].* diciembre de 2015 [citado 4 de junio de 2020];24(e4):e264-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717372/>
23. Czoli CD, Hammond D, White CM. Electronic cigarettes in Canada: Prevalence of use and perceptions among youth and young adults. *Can J Public Health Rev Can Santé Publique [Internet].* marzo de 2014 [citado 4 de junio de 2020];105(2):e97-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972060/>
24. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, McHale P, Bennett A, Ireland R, et al. Associations between e-cigarette access and smoking and drinking behaviours in teenagers. *BMC Public Health [Internet].* 31 de marzo de 2015 [citado 4 de junio de 2020];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379746/>

25. Goniewicz ML, Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics*. octubre de 2012;130(4):e879-885.
26. Thrasher JF, Abad-Vivero EN, Barrientos-Gutiérrez I, Pérez-Hernández R, Reynales-Shigematsu LM, Mejía R, et al. Prevalence and correlates of e-cigarette perceptions and trial among Mexican adolescents. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med [Internet]*. marzo de 2016 [citado 4 de junio de 2020];58(3):358-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765736/>
27. Informe_Universitario_Regional.pdf [Internet]. [citado 16 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/peruandecuador//Informes/Otros/Informe_Universitario_Regional.pdf
28. Pulido Álvarez A, Pinzón Silva DC, Rodríguez NI, Sandoval Salinas C, Pinzón Flórez CE, Díaz Ortega MH, et al. Opciones en Colombia para la regulación del uso de sistemas electrónicos con o sin dispensación de nicotina: un resumen de evidencias para política (policy brief). *Opciones En Colomb Para Regul Uso Sist Electrónicos Con O Sin Dispens Nicotina Un Resum Evid Para Política Policy Brief [Internet]*. 2018 [citado 16 de julio de 2020];59-59. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/3/Policy_brief_version_completa.pdf
29. E-Cigarettes: FDA Regulation Looms for \$1.5 Billion Industry - Bloomberg [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2014-02-06/e-cigarettes-fda-regulation-looms-for-1-dot-5-billion-industry>
30. ALVEART T G, SANTIBAÑEZ S L, RAMIREZ S V, SEPULVEDA M R. cigarrillos electronicos podemos recomendar su uso ? 2017.

31. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. Le Foll B, editor. PLoS ONE [Internet]. 24 de junio de 2013 [citado 24 de junio de 2020];8(6):e66317. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0066317>
32. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. Tob Control [Internet]. mayo de 2014 [citado 1 de julio de 2020];23(Suppl 2):ii11-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995255/>
33. Smith MR, Clark B, Lüdicke F, Schaller J-P, Vanscheeuwijck P, Hoeng J, et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 1: Description of the system and the scientific assessment program. Regul Toxicol Pharmacol [Internet]. 30 de noviembre de 2016 [citado 16 de julio de 2020];81:S17-26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230016301891>
34. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 1 de agosto de 2017 [citado 1 de julio de 2020];313(2):L193-206. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5582932/>
35. Hadwiger ME, Trehy ML, Ye W, Moore T, Allgire J, Westenberger B. Identification of amino-tadalafil and rimonabant in electronic cigarette products using high pressure liquid chromatography with diode array and tandem mass spectrometric detection. J Chromatogr A. 26 de noviembre de 2010;1217(48):7547-55.

36. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *JUNIO* 2016. 124.
37. Klager S, Vallarino J, MacNaughton P, Christiani DC, Lu Q, Allen JG. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol*. 19 de septiembre de 2017;51(18):10806-13.
38. Zhu S-H, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control* [Internet]. julio de 2014 [citado 12 de septiembre de 2020];23(suppl 3):iii3-9. Disponible en: <http://tobaccocontrol.bmj.com/lookup/doi/10.1136/tobaccocontrol-2014-051670>
39. Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S. Reasons for Electronic Cigarette Experimentation and Discontinuation Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. julio de 2015;17(7):847-54.
40. Dinardo P, Rome ES. Vaping: The new wave of nicotine addiction. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 11 de septiembre de 2020];86(12):789-98. Disponible en: <https://www.ccjm.org/content/86/12/789>
41. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 24 de junio de 2020];23(2):133-9. Disponible en: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/23/2/133>

42. Prochaska JJ. The public health consequences of e-cigarettes: a review by the National Academies of Sciences. A call for more research, a need for regulatory action. *Addiction* [Internet]. abril de 2019 [citado 4 de julio de 2020];114(4):587-9. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=135199538&lang=es&site=ehost-live&scope=site>
43. Boulay M-È, Henry C, Bossé Y, Boulet L-P, Morissette MC. Acute effects of nicotine-free and flavour-free electronic cigarette use on lung functions in healthy and asthmatic individuals. *Respir Res* [Internet]. 10 de febrero de 2017 [citado 9 de septiembre de 2020];18(1):33. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0518-9>
44. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, Rowell TR, Davis ES, Rogers K, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 de 2018;198(1):67-76.
45. Carter T, Tucker D, Kilic A, Papadimos TJ, Barlow A, Berry E. Life-threatening Vesicular Bronchial Injury Requiring Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Rescue in an Electronic Nicotine Delivery System User. *Clin Pract Cases Emerg Med* [Internet]. 14 de julio de 2017 [citado 9 de septiembre de 2020];1(3):212-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5965173/>
46. Lappas AS, Tzortzi AS, Konstantinidi EM, Teloniatis SI, Tzavara CK, Gennimata SA, et al. Short-term respiratory effects of e-cigarettes in healthy individuals and smokers with asthma. *Respirol Carlton Vic*. 2018;23(3):291-7.

47. Schweitzer RJ, Wills TA, Tam E, Pagano I, Choi K. E-cigarette use and asthma in a multiethnic sample of adolescents. *Prev Med.* diciembre de 2017;105:226-31.
48. Reid KM. Tobacco Product Use Among Youths With and Without Lifetime Asthma — Florida, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 [citado 8 de septiembre de 2020];67. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6721a2.htm>
49. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, Perceived Side Effects and Benefits of Electronic Cigarette Use: A Worldwide Survey of More than 19,000 Consumers. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. abril de 2014 [citado 5 de junio de 2020];11(4):4356-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025024>
50. Callhan-lyon P. electronic cigarettes: human health effects.
51. CDC - Flavorings-Related Lung Disease: Exposures to Flavoring Chemicals - NIOSH Workplace Safety and Health Topic [Internet]. 2018 [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/flavorings/exposure.html>
52. Glasser AM, Katz L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am J Prev Med* [Internet]. febrero de 2017 [citado 5 de junio de 2020];52(2):e33-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253272/>
53. Allison M. Glasser, MPH LK, Pearson JL, Abudayyeh, H, Niaura RS, Abrams DB, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review.

54. Laino T, Tuma C, Moor P, Martin E, Stolz S, Curioni A. Mechanisms of propylene glycol and triacetin pyrolysis. *J Phys Chem A*. 10 de mayo de 2012;116(18):4602-9.
55. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use. *CHEST* [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 28 de agosto de 2020];141(4):1110-3. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(12\)60238-4/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(12)60238-4/abstract)
56. Search: 56-81-5 - Alfa Chemistry Analytical Products [Internet]. [citado 12 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://reagents.alfa-chemistry.com/search?q=56-81-5&gclid=CjwKCAjwps75BRACeIwAEiACMTjNZmt7->
57. McCauley L, Markin C, Hosmer D. An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use. *Chest* [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 21 de julio de 2020];141(4):1110-3. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212602384>
58. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth | *CMAJ* [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/191/48/E1321>
59. Balmes JR. Vaping-induced Acute Lung Injury: An Epidemic That Could Have Been Prevented. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 de diciembre de 2019 [citado 28 de agosto de 2020];200(11):1342-4. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201910-1903ED>
60. Bonilla A, Blair AJ, Alamro SM, Ward RA, Feldman MB, Dutko RA, et al. Recurrent spontaneous pneumothoraces and vaping in an 18-year-old man: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* [Internet]. 9 de septiembre

de 2019 [citado 7 de octubre de 2020];13(1):283. Disponible en:
<https://doi.org/10.1186/s13256-019-2215-4>

61. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Patrick ME. 2018 Overview Key Findings on Adolescent Drug Use. :126.

62. Blundell MS, Dargan PI, Wood DM. The dark cloud of recreational drugs and vaping. *QJM Int J Med* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 12 de septiembre de 2020];111(3):145-8. Disponible en:
<https://academic.oup.com/qjmed/article/111/3/145/3045035>

63. Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med*. 05 de 2020;382(10):903-16.

64. Schier JG. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette—Product Use — Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2019 [citado 8 de septiembre de 2020];68. Disponible en:
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6836e2.htm>

65. Health CO on S and. Smoking and Tobacco Use; Electronic Cigarettes [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 11 de septiembre de 2020]. Disponible en:
https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html

66. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 01 de 2019;316(5):L705-19.

67. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Savvopoulou M, Voudris V. Acute effects of using an electronic nicotine-delivery device (electronic cigarette) on myocardial function: comparison with the effects of regular cigarettes. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 23 de junio de 2014 [citado 16 de julio de 2020];14(1):78. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-78>
68. [No title found].pdf [Internet]. [citado 28 de agosto de 2020]. Disponible en: http://video.grupocto.com/videosEspecialidades/Revista_ecocardiografia/SEP_2017_N_6/RETIC_n_06_TR_01.pdf
69. Chaumont M, de Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélot C, et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep*. 10 de 2018;8(1):10378.
70. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang J-L, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ* [Internet]. 24 de enero de 2018 [citado 5 de junio de 2020];j5855. Disponible en: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5855>
71. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. diciembre de 2014;69:248-60.
72. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. abril de 2014 [citado 16 de julio de 2020];5(2):67-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110871/>

73. Madison MC, Landers CT, Gu B-H, Chang C-Y, Tung H-Y, You R, et al. Electronic cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nicotine. *J Clin Invest*. 01 de 2019;129(10):4290-304.
74. Cho JH. The association between electronic-cigarette use and self-reported oral symptoms including cracked or broken teeth and tongue and/or inside-cheek pain among adolescents: A cross-sectional study. *PLoS ONE* [Internet]. 11 de julio de 2017 [citado 24 de noviembre de 2020];12(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507461/>
75. Manuela R, Mario M, Vincenzo R, Filippo R. Nicotine stimulation increases proliferation and matrix metalloproteinases-2 and -28 expression in human dental pulp cells. *Life Sci* [Internet]. 15 de agosto de 2015 [citado 25 de noviembre de 2020];135:49-54. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515002921>
76. Huang R, Li M, Gregory RL. Effect of nicotine on growth and metabolism of *Streptococcus mutans*. *Eur J Oral Sci* [Internet]. 2012 [citado 24 de noviembre de 2020];120(4):319-25.
77. Arnaout A, Khashaba H, Dobbs T, Dewi F, Pope-Jones S, Sack A, et al. The Southwest UK Burns Network (SWUK) experience of electronic cigarette explosions and review of literature. *Burns J Int Soc Burn Inj*. junio de 2017;43(4):e1-6.
78. Treitl D, Solomon R, Davare DL, Sanchez R, Kiffin C. Full and Partial Thickness Burns from Spontaneous Combustion of E-Cigarette Lithium-Ion Batteries with Review of Literature. *J Emerg Med* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 25 de julio de 2020];53(1):121-5. Disponible en: [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(17\)30321-9/abstract](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(17)30321-9/abstract)

79. Jr LAM. Electronic Cigarette Fires and Explosions in the United States 2009-2016. :64.
80. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Behrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respiriologist. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. abril de 2020 [citado 7 de septiembre de 2020];17(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177608/>
81. Lazutka FA, Vasiliauskene AP, Gefen SG. [On the toxicological assessment of the insecticide nicotine sulfate]. *Gig Sanit.* mayo de 1969;34(5):30-3.
82. Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol* [Internet]. 2014 [citado 7 de septiembre de 2020];88(1):5-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880486/>
83. Belkoniene M, Socquet J, Njemba-Freiburghaus D, Pellaton C. Near fatal intoxication by nicotine and propylene glycol injection: a case report of an e-liquid poisoning. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 10 de mayo de 2019 [citado 7 de septiembre de 2020];20(1):28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0296-8>
84. Brieger K, Schiavone S, Miller Jr. FJ, Krause K-H. Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 13 de agosto de 2012 [citado 4 de agosto de 2020];142(3334). Disponible en: <https://smw.ch/article/doi/smw.2012.13659>
85. Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, Etter J-F. Toxicity Assessment of Refill Liquids for Electronic Cigarettes. *Int J Environ Res Public*

Health [Internet]. mayo de 2015 [citado 12 de agosto de 2020];12(5):4796-815.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454939/>

86. Wharton JD, Kozek LK, Carson RP. Increased Seizure Frequency Temporally Related to Vaping: Where There's Vapor, There's Seizures? *Pediatr Neurol*. 2020;104:66-7.

87. ATSDR - Toxicological Profile: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) [Internet]. [citado 16 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=122&tid=25>

88. Talih S, Balhas Z, Eissenberg T, Salman R, Karaoghlanian N, El Hellani A, et al. Effects of User Puff Topography, Device Voltage, and Liquid Nicotine Concentration on Electronic Cigarette Nicotine Yield: Measurements and Model Predictions. *Nicotine Tob Res* [Internet]. febrero de 2015 [citado 16 de agosto de 2020];17(2):150-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837998/>

89. Lee J, Cooke JP. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 21 de julio de 2020];215(2):281-3. Disponible en: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(11\)00062-1/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(11)00062-1/abstract)

90. Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 de diciembre de 2006 [citado 21 de julio de 2020];12(46):7428-32. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i46/7428.htm>

91. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* enero de 2013;15(1):158-66.
92. Trtchounian A, Talbot P. Electronic nicotine delivery systems: is there a need for regulation? *Tob Control.* enero de 2011;20(1):47-52.
93. Davis B, Dang M, Kim J, Talbot P. Nicotine concentrations in electronic cigarette refill and do-it-yourself fluids. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* febrero de 2015;17(2):134-41.
94. Fernández de Bobadilla J, Dalmau R, Saltó E. El cardiólogo ante el cigarrillo electrónico. *Rev Esp Cardiol [Internet].* 1 de abril de 2015 [citado 21 de julio de 2020];68(4):286-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-el-cardiologo-ante-el-cigarrillo-articulo-S0300893214005727>
95. Read «Public Health Consequences of E-Cigarettes» at NAP.edu [Internet]. [citado 21 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.nap.edu/read/24952/chapter/1>
96. Ramamurthi D, Chau C, Jackler RK. JUUL and other stealth vaporisers: hiding the habit from parents and teachers. *Tob Control.* 15 de septiembre de 2018
97. FCTC_COP6_Report-sp.pdf [Internet]. [citado 24 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/fctc/cop/sessions/FCTC_COP6_Report-sp.pdf?ua=1
98. Policy_brief_version_completa.pdf [Internet]. [citado 25 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/3/Policy_brief_version_completa.pdf

99. FCTC_COP5_13-sp.pdf [Internet]. [citado 24 de julio de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77295/FCTC_COP5_13-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y
100. Reglamentación Cigarrillos Electrónicos: Consideraciones Generales basadas en la Evidencia. :15.
101. Inicio - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 25 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/>
102. Green SH, Bayer R, Fairchild AL. Evidence, Policy, and E-Cigarettes — Will England Reframe the Debate? N Engl J Med [Internet]. 7 de abril de 2016 [citado 24 de julio de 2020];374(14):1301-3. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1601154>
103. Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R, Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. Tob Control [Internet]. 1 de abril de 2010 [citado 21 de julio de 2020];19(2):98-103. Disponible en: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/19/2/98>
104. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 23 de 2017;7(2):e012680.
105. Circular No. 32 de 2019.pdf [Internet]. [citado 25 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Circular%20No.%2032%20de%202019.pdf

106. Cardenas VM, Fischbach LA, Chowdhury P. The use of electronic nicotine delivery systems during pregnancy and the reproductive outcomes: A systematic review of the literature. *Tob Induc Dis*. 2019;17:52.

107. Prochaska JJ. The public health consequences of e-cigarettes: a review by the National Academies of Sciences. A call for more research, a need for regulatory action. *Addiction* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 4 de julio de 2020];114(4):587-587-9. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=135199538&site=eds-live>

108. Holloway AC, Salomon A, Soares MJ, Garnier V, Raha S, Sergent F, et al. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 15 de febrero de 2014 [citado 4 de noviembre de 2020];306(4):E443-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4865199/>

109. Muneoka K, Ogawa T, Kamei K, Mimura Y, Kato H, Takigawa M. Nicotine exposure during pregnancy is a factor which influences serotonin transporter density in the rat brain. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 12 de enero de 2001 [citado 25 de noviembre de 2020];411(3):279-82. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299900009250>

110. Chhabra D, Sharma S, Kho AT, Gaedigk R, Vyhlidal CA, Leeder JS, et al. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics* [Internet]. 18 de noviembre de 2014 [citado 4 de noviembre de 2020];9(11):1473-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4623268/>

111. Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M, Aagaard K. Is There Evidence for Potential Harm of Electronic Cigarette Use in Pregnancy? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. marzo de 2015 [citado 9 de noviembre de 2020];103(3):186-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830434/>
112. Seidler R. D., Bernard J. A., Burutolu T. B., Fling B. W., Gordon M. T., Gwin J. T., Kwak Y., Lipps D. B. (2010). Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 721–733. [10.1016/j.neubiorev.2009.10.005](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.005)
113. Abdel-Rahman, N.M. Alaniz, M.A. Saleh. Nematicidal activity of terpenoids *Molecules*, 2013, 3(48), pp. 16-22
114. Sanabria C Juan Sebastián, Arce S Jaime David, Sierra O Orlenis María, Gil V Aura María. Tabaquismo materno como un factor posiblemente implicado en el desarrollo de la obesidad infantil. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2016 Dic [citado 2020 Nov 30] ; 81(6): 526-533. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000600013&lng=es. [http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000600013.](http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000600013)
115. Gao J. Guidelines for the routine application of the peptide hits technique. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2005, 16(8):1231-8.
116. Holloway AC, Kellenberger LD, Petrik JJ. Fetal and neonatal exposure to nicotine disrupts ovarian function and fertility in adult female rats. *Endocrine*. 2006;30:213–216. [PubMed] [Google Scholar]
117. Holloway AC, Lim GE, Petrik JJ, Foster WG, Morrison KM, Gerstein HC. Fetal and neonatal exposure to nicotine in Wistar rats results in increased beta cell

apoptosis at birth and postnatal endocrine and metabolic changes associated with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:2661–2666

118. Petrik, Jim, Gerstein, Hertz, Cesta, Carolyn, Kellenberger, Lisa D. Effects of rosiglitazone on ovarian function and fertility in animals with reduced fertility following fetal and neonatal exposure to nicotine. 2009, 13(77). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/337671036_Effects_of_rosiglitazone_on_ovarian_function_and_fertility_in_animals_with_reduced_fertility_following_fetal_and_neonatal_exposure_to_nicotine

119. Lawrence, G. Struhl, J. Casal. Planar cell polarity: a bridge too far? *Curr. Biol*. 2008, 1(18). pp. 959-961

120. Bruine de Bruin, Wändi, Wilbert VanderKlaauw, Julie S. Downs, Baruch Fischhoff, Giorgio Topa, and Olivier Armantier. September 5–6, 2008. Lay Interpretations of Questions about Inflation Expectations. Paper presented at the University of Michigan Conference on Understanding Economic Decision Making, Jackson Hole, WY.