

# Efectos en la salud de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN)



Foto: Esa Olofsson on Unsplash

## Resumen

Sin lugar a dudas, el tabaquismo continúa siendo la principal causa de enfermedad, discapacidad y muerte prematura a nivel mundial. Sin embargo, el advenimiento de los nuevos sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN), entre los que destaca el cigarrillo electrónico, ha tenido un crecimiento explosivo y en algunos países ha desplazado a los cigarrillos de tabaco, especialmente entre los jóvenes que se sienten atraídos por sus llamativos sabores y por el despliegue de tecnología que se utiliza en su diseño y funcionamiento.

Los SEAN surgieron inicialmente en 2003 como una supuesta ayuda para dejar de fumar, a 16 años de esta fecha no hay estudios clínicos que confirmen su superioridad sobre los medicamentos existentes para tal fin: terapias de reemplazo de nicotina, bupropión y vareniclina, ni sobre las terapias psicológicas como la racional emotiva y la cognitivo conductual. Por el contrario, se han acumulado gran cantidad de eviden-

cias sobre el efecto deletéreo que tienen sobre la salud de los consumidores, el riesgo que representan es indudable y esto se confirma por reportes recientes de Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) que señalan 2,172 casos hospitalizados con enfermedad pulmonar aguda y 42 muertes por esta causa, siendo el 79% personas menores de 35 años. Este brote de enfermedad pulmonar ha determinado que se plantee la prohibición de los SEAN en Estados Unidos.

Asimismo, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la venta de los cigarrillos híbridos o *heets* que utilizan tabaco calentado, los cuales ya están disponibles en nuestro país.

No cabe duda de que como profesionales del área de la salud nuestra obligación es informar con evidencias científicas sobre los riesgos que representan los SEAN para sus consumidores, asimismo debemos aprender de la historia del tabaquismo para poder prevenir la morbimortalidad asociada con estos nuevos productos del tabaco.

**Palabras clave:** *Sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN); cigarrillos electrónicos; JUUL®; heets; toxicity; efectos en la salud; daño.*

## Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems (SEAN)

### Abstract

Without a doubt, smoking continues to be the leading cause of disease, disability, and premature death worldwide. How-

<sup>a</sup>Departamento de Salud Pública. Programa de Investigación y Prevención del Tabaquismo. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.  
ORCID ID:

† <https://orcid.org/0000-0002-3259-4291>

\* Autor para correspondencia: Guadalupe Ponciano-Rodríguez.

Correo electrónico: ponciano@unam.mx

Recibido: 22-noviembre-2019. Aceptado: 31-enero-2020.

ever, the advent of the new Electronic Administration Systems of Nicotine (SEAN), among which the electronic cigarette stands out, has had explosive growth and in some countries has depleted tobacco cigarettes, especially among young people who feel attracted by its striking flavors and the deployment of technology that is used in its design and operation.

The SEANs initially emerged in 2003 as a supposed help to quit smoking, at 16 years from this date no clinical studies are confirming their superiority over existing medications for this purpose: nicotine, bupropion and varenicline replacement therapies, or over psychological therapies such as emotional and cognitive-behavioral rational. On the other side, a large amount of evidence has been accumulated on the deleterious effect they have on the health of consumers, the risk they represent is unquestionable and this is confirmed by recent reports from the Centers for Disease Control of the United States (CDC) that indicate 2142 hospitalized cases with acute lung disease and 42 deaths from this cause, 79% being people under 35 years. This outbreak of lung disease has determined that the ban on SEAN in the United States will be planted.

Also, the Food and Drug Administration (FDA) approved the sale of hybrid cigarettes or "Heets" (Heat-not-burn tobacco products), which uses heated tobacco, and are now available in our country.

There is no doubt that as health professionals, we must inform with scientific evidence about the risks that SEANs pose to their consumers, we must also learn from the history of smoking to prevent the morbidity and mortality associated with these new tobacco products.

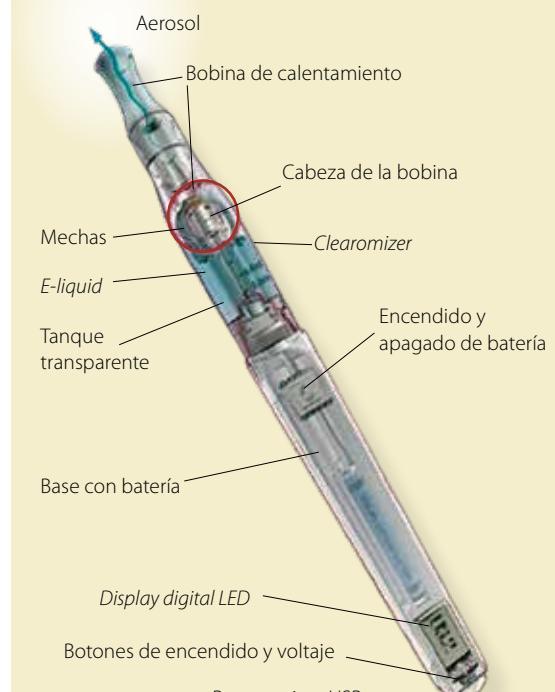
**Keywords:** *Electronic nicotine delivery systems (ENDS); electronic cigarettes; JUUL®; heets; toxicity; health effects; damage.*

## INTRODUCCIÓN

Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN), de los cuales el cigarrillo electrónico es el prototipo más común, son dispositivos que no queman ni utilizan hojas de tabaco, sino que liberan un aerosol, que es el resultado del calentamiento de una solución constituida por propilenglicol, etilenglicol, glicerol, saborizantes y otros aditivos, la cual puede o no tener nicotina en concentraciones que van de 0 a 36 mg/mL<sup>1</sup>.

Los SEAN están compuestos de una fuente de energía en forma de batería recargable que calienta

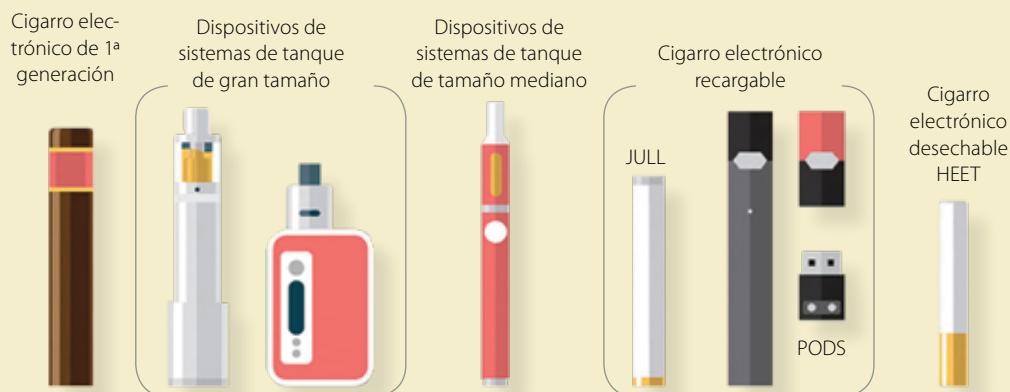
**Figura 1.** Esquema que muestra las partes de un cigarrillo electrónico de segunda generación



Tomada de: *The New England Journal of Medicine* ©2019.

una resistencia en el interior de un tanque donde se encuentra el líquido que se pretende vaporizar (**figura 1**). El vapor generado por el calentamiento de dicho líquido se inhala a través de una boquilla para llegar directamente al sistema respiratorio de quien los utiliza<sup>2</sup>. Los aerosoles producidos por los cigarrillos electrónicos pueden contener sustancias dañinas o potencialmente dañinas, incluidos metales pesados como el plomo, compuestos orgánicos volátiles, partículas ultrafinas, productos químicos que causan cáncer u otros agentes como los productos químicos utilizados para limpiar el dispositivo<sup>3</sup>.

Desde su introducción en el mercado en 2003, el uso de estos dispositivos ha ido en aumento. Cifras del año 2016 en Estados Unidos<sup>4</sup> muestran que su popularidad ha aumentado más de 3 veces desde el 2011, especialmente en jóvenes estudiantes. Asimismo, los SEAN han pasado por diferentes etapas: los de la primera generación eran muy parecidos a un cigarrillo de tabaco, posteriormente aparecieron

**Figura 2.** Generaciones y tipos de los diversos SEAN, así como los JUUL® y Heets de tabaco calentado

Modificada de: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/cigarrillos-electronicos-e-cigs>

Fuente: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Institutos Nacionales de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

los de tanque de tamaño mediano, y actualmente en la tercera generación se tienen los dispositivos de tanque de gran tamaño, que tienen una pila de mayor voltaje, además han aparecido los sistemas de tabaco calentado como los JUUL® (cigarrillo electrónico recargable con los *pods*) y los Heets que se acoplan a los nuevos cigarrillos híbridos (**figura 2**).

### LOS ADOLESCENTES Y EL CONSUMO DE SEAN

Uno de los grupos más vulnerables ante estos nuevos dispositivos es el de los adolescentes y los adultos jóvenes, ya que son quienes se sienten más atraídos por esta forma de inhalar nicotina, debido a que se fomenta el consumo mediante diseños novedosos, tecnológicos, coloridos y socialmente aceptados y disfrazan el daño y la adicción que estos pueden causar; acompañados de miles de sabores, donde cada uno está hecho de forma distinta –y también daña de forma distinta–, siendo los sabores dulces como el de cereza o frutas los que más se asocian con el alto consumo<sup>5</sup>.

La adolescencia es un período de transición asociado con el inicio de conductas de riesgo y cambios de comportamiento de búsqueda de novedades. Entre los fumadores adultos diarios, casi el 88% intentó fumar por primera vez hacia los 18 años<sup>6</sup>. El inicio de la conducta de fumar en edades más tempranas se asocia con una mayor dependencia

de la nicotina, que puede conducir a una menor probabilidad de dejar de fumar en un futuro<sup>7</sup>. Dado que el cerebro de los adolescentes es particularmente sensible, en comparación con los de los adultos, puesto que no ha completado su maduración, es fundamental prevenir el inicio de esta adicción y la transición del experimentador al fumador establecido en este período<sup>8</sup>. El uso dual de SEAN y cigarros de tabaco convencionales es una práctica común entre los adolescentes, la cual se ha relacionado con conductas de riesgo para la salud, incluida la poca actividad física, malos hábitos alimenticios, el consumo de alcohol y otras drogas, agresiones físicas, violencia e intentos de suicidio<sup>9</sup>.

El uso de estos dispositivos parece tener una relación clara con ciertos factores sociodemográficos. Un estudio llevado a cabo en más de 60,000 estudiantes en Corea<sup>10</sup> reveló que los hombres tienen una prevalencia más alta en el uso de cualquier producto de nicotina que las mujeres. De igual forma, el uso de los SEAN se asoció con variables como bajo rendimiento escolar y niveles de estrés moderados o elevados.

En los Estados Unidos, de acuerdo con el National Youth Tobacco Survey 2018, la prevalencia de adolescentes que consumen estos nuevos sistemas de nicotina va en aumento. Dicha encuesta reporta que el 20.8% de los adolescentes entre 16 y 19 años

había utilizado alguno de estos SEAN en los 30 días previos a la encuesta, comparado con el 11.7% reportado en 2017<sup>11</sup>.

En nuestro país, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT, 2016)<sup>12</sup> 938,000 adolescentes de 12 a 17 años habían usado alguna vez cigarrillos electrónicos y 160,000 lo utilizaban en el año en que se realizó la ENCODAT. Al comparar esta encuesta con la Encuesta Global de Tabaquismo (GATS, 2015)<sup>13</sup> se observa un incremento importante en el número de consumidores de 15-65 años, de 557,104 en 2015 pasaron a ser 931,000 un año después.

Por otro lado, se estima que en 2015 el mercado mundial de los SEAN/SSSN (sistemas similares sin nicotina) representó cerca de 10,000 millones de dólares en los Estados Unidos. Casi el 56% del mercado mundial correspondió a los Estados Unidos y el 12%, al Reino Unido; otro 21% del mercado se dividió entre Alemania, China, Francia, Italia y Polonia (entre 3 y 5% cada uno)<sup>14</sup>.

## EL USO INICIAL DE LOS SEAN COMO UNA ESTRATEGIA DE CESACIÓN DE TABAQUISMO

A pesar de que los SEAN se introdujeron inicialmente como una modalidad terapéutica para abandonar el hábito tabáquico<sup>15</sup>, el papel de estos dispositivos en el cese de esta adicción es muy cuestionable, ya que se carece de evidencia científica que apoye esta hipótesis, y se tienen cuestionamientos sobre su eficacia y perfil de bioseguridad. Un ensayo clínico reciente llevado a cabo con 886 pacientes en el Reino Unido<sup>16</sup> comparó la eficacia de los cigarrillos electrónicos vs terapias de reemplazo de nicotina (TRN), ambos asociados a consejería psicológica. Los resultados revelaron casi el doble de eficacia en la abstinencia al tabaco con cigarrillos electrónicos vs TRN a un año, 18 y 9.9%, respectivamente. Este trabajo se ha discutido desde el punto de vista metodológico y que la eficacia desde el inicio del tratamiento fue mayor en el grupo de cigarrillos electrónicos, lo cual habla de diferencias basales entre ambos grupos, aunado al hecho de que los pacientes del grupo de reemplazo de nicotina eligieron la modalidad de su preferencia y no hubo homogeneidad (goma de mascar, parches, inhaladores, tabletas, spray, etc.). Asimismo, el éxito de esta modalidad de tratamiento podría haber estado relacionada también con la duración del mismo, en el grupo de cigarrillos electrónicos el 80% de los pacientes seguían “vapeando” al año de seguimiento, comparado con el 9% de los que aún usaban TRN en el mismo periodo. Aunque en ciertos países como Inglaterra, algunos médicos los recomiendan para la cesación del tabaquismo, se ha mencionado en los trabajos publicados la presencia de errores metodológicos como los antes anotados, así como problemas de conflicto de interés entre los autores.

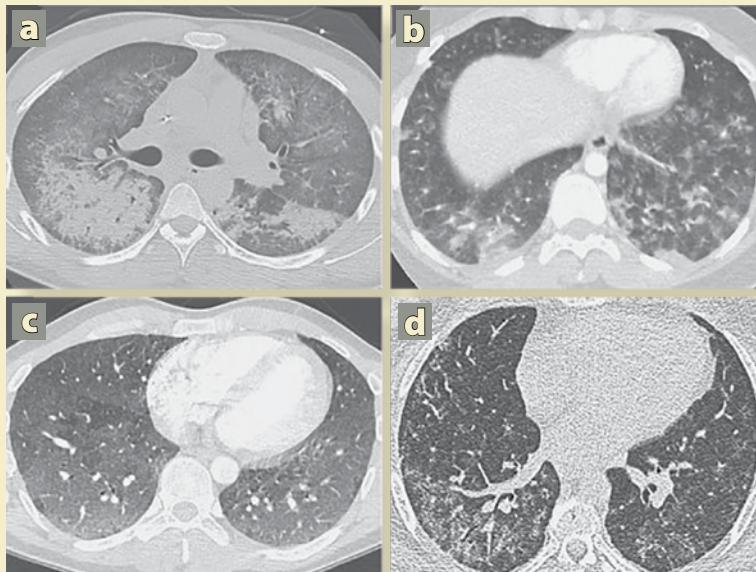
dores, tabletas, spray, etc.). Asimismo, el éxito de esta modalidad de tratamiento podría haber estado relacionada también con la duración del mismo, en el grupo de cigarrillos electrónicos el 80% de los pacientes seguían “vapeando” al año de seguimiento, comparado con el 9% de los que aún usaban TRN en el mismo periodo. Aunque en ciertos países como Inglaterra, algunos médicos los recomiendan para la cesación del tabaquismo, se ha mencionado en los trabajos publicados la presencia de errores metodológicos como los antes anotados, así como problemas de conflicto de interés entre los autores.

## ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS A LA SALUD ASOCIADOS AL USO DE LOS SEAN?

### 1. Aparato respiratorio

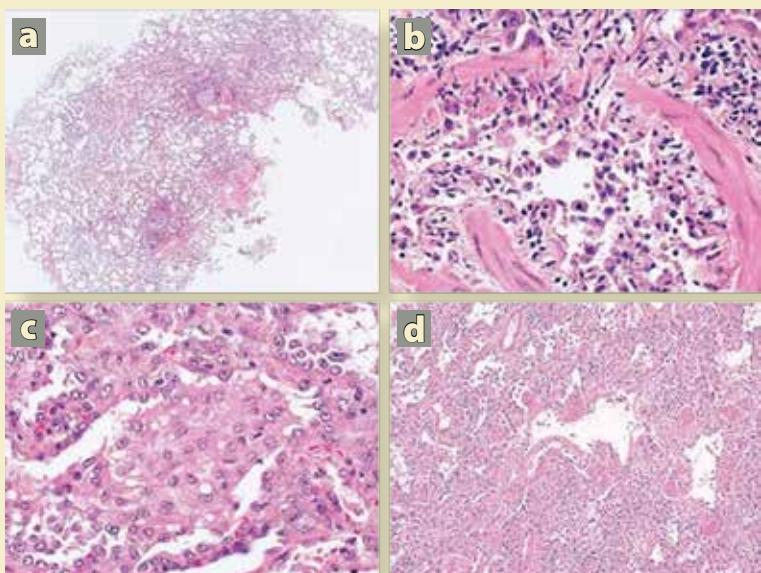
Cuando los cigarrillos electrónicos fueron introducidos por primera vez en el mercado, su publicidad los presentaba una alternativa “menos dañina” y “menos contaminante” que los cigarros de tabaco convencionales; sin embargo, estas aseveraciones han sido ampliamente debatidas. Por la vía de administración del aerosol generado, uno de los sistemas más afectados es el sistema respiratorio. En agosto del año 2019, el Center for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>17</sup> reportó 215 posibles casos de enfermedad pulmonar severa relacionada con el uso de los cigarrillos electrónicos. Los pacientes desarrollaron síntomas respiratorios, días o semanas previas a la hospitalización, como tos seca, dolor torácico y dificultad respiratoria. La mayoría de los pacientes identificados fueron hospitalizados con hipoxemia, que, en algunos casos, progresó a insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes han requerido terapias de soporte respiratorio que van desde oxígeno suplementario hasta intubación endotraqueal y ventilación mecánica<sup>18</sup>. Todos los individuos descritos en estos informes han tenido hallazgos anormales en los estudios de imagen, incluidos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax y opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax (**figura 3**).

El 14 de noviembre del mismo año, tan solo 3 meses después, la información actualizada del CDC reportó 2,172 casos con lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o “vapeo” (EVALI,



**Figura 3.** a) Zonas de consolidación y opacidades en vidrio esmerilado. b) Zonas nodulares difusas y opacidades en vidrio esmerilado. c) Daño en vidrio esmerilado extenso. Los síntomas de la paciente mejoraron después de suspender el vapeo. d) Neumonía intersticial de células gigantes. Fibrosis atribuida al cobalto contenido en el SEAN de la paciente

Tomada de: *The New England Journal of Medicine* ©2019.



**Figura 4.** a) Lesión pulmonar aguda central a la vía aérea. b) Bronquiolitis severa acompañada de edema de la mucosa, desprendimiento del epitelio bronquiolar. c) Acumulación de macrófagos espumosos o vacuolados en espacios aéreos peribronquiolares con vacuolización de neumocitos. d) Daño alveolar difuso y membranas hialinas. Todo el cuadro hay que traducirlo

Tomada de: *The New England Journal of Medicine* ©2019.

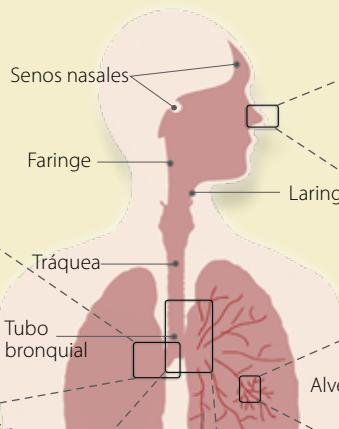
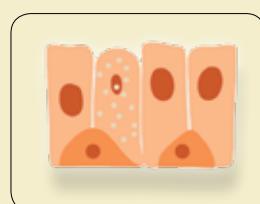
por sus siglas en inglés) y 42 muertes confirmadas por esta causa. El pasado 14 de enero de 2020 estas cifras se habían elevado a 2,668 personas hospitalizadas y 60 muertes<sup>19</sup>.

Desafortunadamente, como se mencionó antes, el número de casos asociados al vapeo va en aumento, presentándose entidades poco frecuentes como la

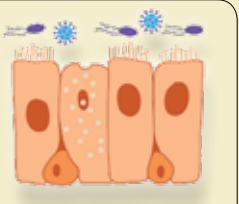
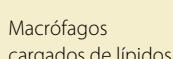
neumonía lipoidea<sup>20</sup>, donde se observan macrófagos con gran cantidad de inclusiones lipídicas que les ocasionan la muerte y provocan inflamación severa (**figura 4**), así como hemorragia alveolar difusa<sup>21</sup> y neumonitis por hipersensibilidad<sup>22</sup>. La neumonitis por hipersensibilidad es causada por una reacción inflamatoria producida por la inhalación de anti-

**Figura 5.** Esquema de los principales mecanismos de daño de los SEAN sobre la vía aérea**Epitelio bronquial**

- Expresión de proteínas alteradas
- Inhibición del latido ciliar
- Inhibición de CFTR / deshidratación de las vías respiratorias
- Aumento de MUC5AC
- Toxicidad celular
- Aumento de la secreción de citocinas
- Expresión genética alterada

**Epitelio nasal**

- Regulación a la baja de genes inmunes
- Inhibición del latido ciliar

**Bronquial****Endotelial**

- Vasoconstricción deteriorada
  - Mayor rigidez
- Deterioro del intercambio de gases

**Esputo**

- Proteoma de esputo alterado:
- Aumento de proteasas y MUC5AC
- Función de macrófagos deteriorada



Modificada de: Gotts EJ, Jordt SE, McConell R, Tarhan R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019;366:l5275/doi: 10.1136/bmj.l5275

genos que comúnmente progresan y puede llegar a provocar fibrosis pulmonar, que es potencialmente mortal. Un estudio expuso a voluntarios sanos sin antecedentes de uso de cigarrillos de tabaco o cigarrillos electrónicos a una sola sesión de vapeo<sup>23</sup>. Posteriormente se realizó un análisis de las muestras de sangre, las cuales expusieron aumento de micropartículas endoteliales CD42B<sup>-</sup> y CD31<sup>+</sup>, producidas por desprendimiento del mismo que tienen efecto inflamatorio y procoagulante, sugiriendo que los capilares alveolares se lesionaron con esta exposición relativamente leve.

El mecanismo del daño pulmonar no está bien definido hasta el momento; sin embargo, comienzan a aparecer nuevos estudios que revelan información al respecto. Los mecanismos de inflamación parecen jugar un papel muy importante en el desarrollo de patologías asociadas a vapeo, tal y como lo hace el cigarrillo de tabaco convencional<sup>24</sup> (figura 5). Se ha

encontrado que, en usuarios sanos de los SEAN, la mucosa de la vía respiratoria se encuentra eritematosa e irritada<sup>25</sup>. También se han reportado niveles aumentados de mucina MUC5AC, tanto en el epitelio bronquial, como en las secreciones de las vías respiratorias, aunque notablemente muchos de estos usuarios de cigarrillos electrónicos eran exfumadores también<sup>26</sup>. El aumento de los niveles de mucina se correlaciona inversamente con la disminución de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), lo cual sugiere que las mucinas son un biomarcador de daño pulmonar presente en los “vapeadores”<sup>27</sup>. La EPOC es una enfermedad respiratoria en la cual se incluyen la bronquitis crónica y el enfisema, se caracteriza por la obstrucción crónica del flujo aéreo por lo general progresiva que no es totalmente reversible y por una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas o gases nocivos<sup>28</sup>.

Además, el estudio de las proteínas del esputo de los usuarios de cigarrillos electrónicos ha demostrado niveles más altos de activación de neutrófilos mediante enzimas como mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilos y proteinasa3,<sup>17</sup>; una vez más, de igual manera que en los fumadores de tabaco convencional. Cuando están mal reguladas las proteinas pulmonares, estas pueden degradar las membranas basales y conducir a enfisema, tal y como se observa en pacientes con EPOC<sup>29</sup>. El aumento de la proteólisis también es causa de bronquiectasias en pacientes con fibrosis quística y juega un papel importante en la progresión tumoral/metástasis al facilitar la remodelación tisular<sup>30</sup>.

Los cigarrillos electrónicos pueden ser utilizados para administrar prácticamente cualquier líquido al sistema respiratorio. Además de los famosos *e-liquids*, creados específicamente para los SEAN, múltiples usuarios los han venido utilizando para administrarse aceite de *Cannabis*, vitaminas o incluso otras drogas como el fentanilo. Aunque en un principio se pensó que los líquidos grasos, especialmente el aceite de *Cannabis*, eran los productores de EVALI, actualmente se tienen evidencias de que los usuarios de *e-liquid* libre de aceite de *Cannabis* también pueden desarrollar este tipo de lesiones<sup>19</sup>. Posterior al abordaje clínico, los cultivos de estos pacientes resultaron negativos para influenza, *Mycoplasma* y *Legionella*, encontrándose, como se mencionó antes, inclusiones lipídicas en los macrófagos alveolares, en lavados bronquialveolares (**figura 4**), entidad reconocida como neumonía lipoidea asociada a vapeo.

La composición de los *e-liquids* puede ser el aspecto más importante para identificar los mecanismos de daño, sobre todo a nivel pulmonar; el acetato de la vitamina E es uno de los componentes que han cobrado más importancia recientemente. La vitamina E se usa como aditivo en prácticamente todos los *e-liquids* al igual que en el aceite de *cannabis*. En Estados Unidos se llevó a cabo un estudio donde se realizó lavado broncoalveolar a 29 pacientes de los casos reportados por el CDC como lesión pulmonar asociada a vapeo para medir ciertas sustancias en las secreciones pulmonares de dichos pacientes. La vitamina E se detectó en los 29 pacientes; delta

9-tetrahidrocannabinol (THC) o sus metabolitos, en 23 pacientes, de los cuales 3 negaron haber usado aceite de *Cannabis* previamente; y metabolitos de nicotina, en 16 pacientes. Estos hallazgos sugieren que el acetato de vitamina E es, aparentemente, el principal responsable de la lesión pulmonar aguda grave asociada al vapeo.

## 2. Aparato cardiovascular

La base fisiopatológica más importante de las enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis, la cual se reconoce como una enfermedad inflamatoria caracterizada por la activación del sistema hematopoyético, que conduce a la presencia de infiltración inflamatoria por monocitos en los vasos sanguíneos<sup>31</sup>. Vardavas y cols. publicaron datos que confirman reacciones inflamatorias a corto plazo en el sistema pulmonar con el uso de los cigarrillos electrónicos<sup>32</sup>, mientras que en un trabajo adicional se demostró inflamación pulmonar persistente a largo plazo con el uso de los mismos<sup>33</sup>.

En un estudio transversal de casos y controles que incluyó a 42 participantes<sup>34</sup>, usuarios y no usuarios de cigarrillos electrónicos, se midieron 3 parámetros de estrés oxidante, entre los cuales destaca la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se encontró que dicho parámetro se encuentra significativamente elevado en los usuarios crónicos de cigarrillos electrónicos en comparación con los no usuarios, lo que indica un mayor riesgo del daño oxidante y de oxidación de LDL que predisponen a aterosclerosis. Estos dispositivos también han sido relacionados con incremento de la actividad simpática en los usuarios habituales, clínicamente traducida como aumento de la frecuencia cardiaca basal.

Se sabe que los cigarrillos de tabaco están asociados con un aumento en la agregación plaquetaria y la trombogénesis, procesos necesarios para el desarrollo de las enfermedades cardio y cerebrovasculares más comunes en nuestro país. En un estudio *in vitro* que evaluó la función plaquetaria<sup>35</sup>, se incubaron plaquetas con extracto de humo cigarros de tabaco convencionales, extracto de humo cigarrillos electrónicos y nicotina pura. Se encontró que la agregación plaquetaria, al igual que los receptores de adhesión plaquetaria aumentaron después la incu-

bación con extracto de humo con ambos cigarrillos, independientemente de la nicotina o la duración de la exposición, lo cual sugiere que los SEAN pudieran tener un papel importante en el desarrollo de patologías tromboembólicas del mismo modo que el cigarrillo de tabaco convencional.

En usuarios diarios, tanto de cigarrillos electrónicos como de cigarrillos de tabaco, se encontró una razón de momios de 6.64 para tener un infarto del miocardio, comparados con sujetos no fumadores<sup>36</sup>. Esto implica que los usuarios duales tienen casi 7 veces más probabilidad de infartarse que los no fumadores.

### 3. Función testicular

A pesar de la falta de evidencia científica de los posibles efectos deletéreos en seres humanos, debido al poco tiempo que se han utilizado los cigarrillos electrónicos, se ha experimentado en modelos animales para investigar algunos de ellos. Un ejemplo de ello es un estudio llevado a cabo en Italia<sup>37</sup> que evaluó los efectos del vapor generado por un dispositivo de bajo voltaje lleno de un líquido libre de nicotina, en las funciones testiculares de ratas, midiendo los niveles de ciertas sustancias tóxicas del grupo de los carbonilos, deletéreas para el tejido testicular. Las ratas expuestas mostraron un peso testicular más bajo y aumento de los niveles de DHL, enzima de daño tisular en comparación con el grupo no expuesto. También mostraron niveles significativamente más bajos de las enzimas clave en la vía metabólica encargada de la síntesis de hormonas testiculares acompañado de un aumento de los niveles de radicales libres en el tejido testicular, marcadores directos de daño tisular oxidante. Estos resultados extrapolados a los humanos podrían sugerir un deterioro de la función testicular en aquellos hombres que utilicen los SEAN; sin embargo, se requiere más evidencia científica para probar dicha hipótesis.

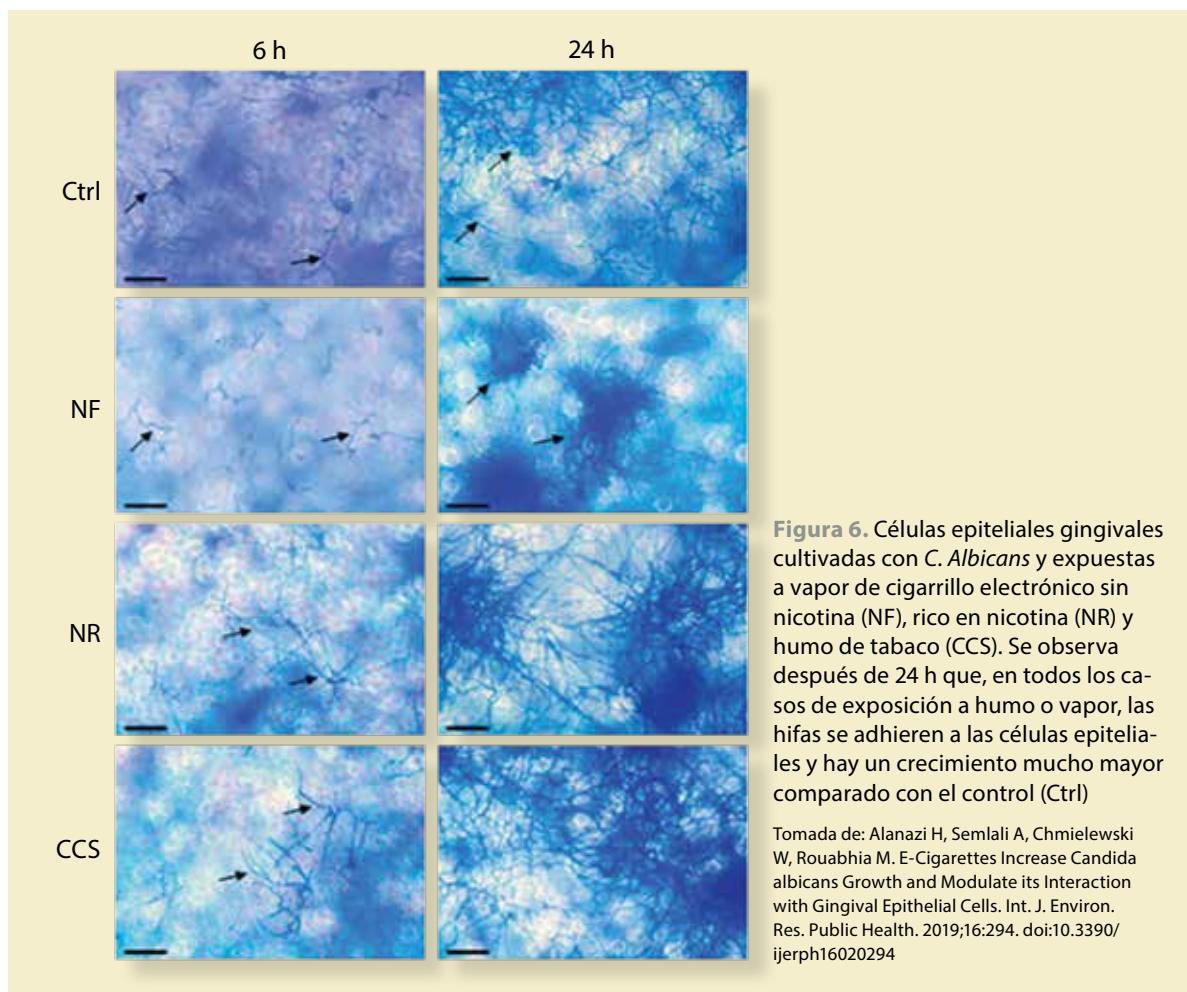
### 4. SEAN y embarazo

Tal y como se describió en 2017 por McCubbin y cols.<sup>38</sup>, las mujeres embarazadas tienen una percepción de los SEAN como una alternativa *menos dañina* que el cigarro convencional; sin embargo, el uso de productos de nicotina durante el embarazo se asocia

a malos resultados obstétricos y perinatales; además de un mayor riesgo para los productos de presentar malformaciones congénitas<sup>39</sup>. La tendencia de los adolescentes por utilizar los SEAN, alcanza también a las mujeres embarazadas que cada vez los utilizan con mayor frecuencia durante la gestación<sup>40</sup>. A pesar del poco tiempo que tienen los SEAN en el mercado, ya se han realizado algunos estudios para investigar la posible relación que puedan tener estos con desenlaces desfavorables en el embarazo. En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Carolina del Norte<sup>41</sup> donde se expuso a ratones a dosis crecientes de humo generado por un dispositivo electrónico de nicotina, se encontró que las hembras expuestas tenían un número significativamente menor de descendientes comparadas con el grupo no expuesto relacionado con un retraso del tiempo de implantación del embrión en el útero. Además, se estudiaron los posibles efectos a largo plazo de los descendientes expuestos a los SEAN *in utero*, revelando que los productos masculinos tienen una leve disminución de la tasa de fertilidad comparada con los no expuestos. No hubo diferencias en las descendientes hembras. Dichos resultados extrapolados a humanos sugieren que los SEAN pueden no ser seguros para su uso durante el embarazo.

### 5. Cavidad oral

El humo del tabaco puede alterar la microbiota oral y provocar enfermedad periodontal<sup>42</sup>. La salud bucal tampoco está exenta de verse afectada por el uso de los SEAN. Como es de esperarse por el mecanismo de inhalación, estas sustancias entran en contacto con la mucosa oral y pueden tener efectos negativos en ella. A pesar de que el tabaquismo es un claro factor de riesgo para enfermedad periodontal, se ha observado un aumento de los sitios de hemorragia gingival cuando los consumidores hacen el cambio de fumar tabaco convencional a los SEAN<sup>43</sup>, además de un aumento de citocinas proinflamatorias como IL-8 posterior a este cambio. Se ha observado también un aumento del crecimiento de hongos oportunistas en la cavidad oral como es el caso de *Candida albicans* en los pacientes expuestos al humo de los vapeadores en comparación con pacientes no expuestos<sup>44</sup> (**figura 6**).



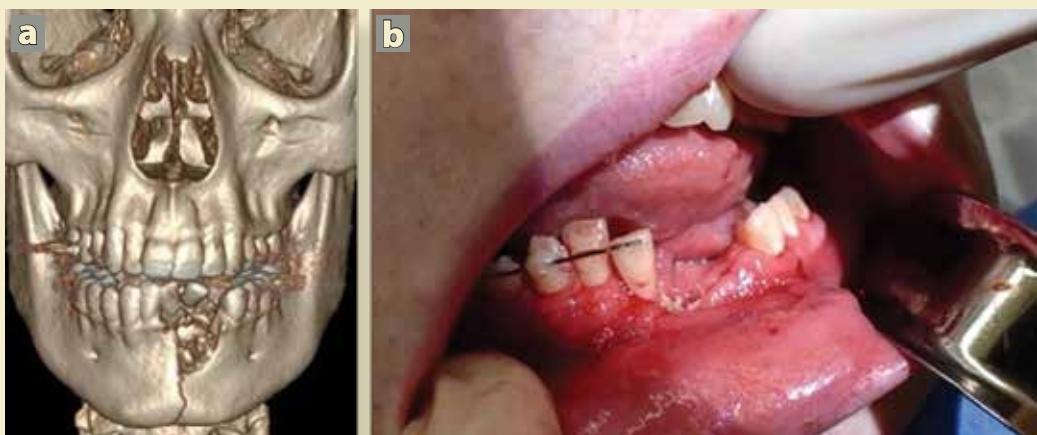
**Figura 6.** Células epiteliales gingivales cultivadas con *C. Albicans* y expuestas a vapor de cigarrillo electrónico sin nicotina (NF), rico en nicotina (NR) y humo de tabaco (CCS). Se observa después de 24 h que, en todos los casos de exposición a humo o vapor, las hifas se adhieren a las células epiteliales y hay un crecimiento mucho mayor comparado con el control (Ctrl)

Tomada de: Alanazi H, Semlali A, Chmielewski W, Rouabchia M. E-Cigarettes Increase *Candida albicans* Growth and Modulate its Interaction with Gingival Epithelial Cells. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16:294. doi:10.3390/ijerph16020294

## 6. Cáncer

En el mercado existen numerosas presentaciones de SEAN con diferentes dosis de nicotina cada uno. La tendencia general entre los vapeadores es elegir los productos con menor cantidad de nicotina bajo el concepto de que esto podría ser menos dañino y adictivo. Sin embargo, contrario a la intuición, el uso de líquidos de nicotina de menor potencia podría no ofrecer una reducción del riesgo para la salud, si existe un aumento compensatorio del número de inhalaciones para recibir la dosis de nicotina que el usuario requiera. Esta conducta compensatoria está bien documentada; los fumadores de tabaco aumentan la frecuencia y la duración de las inhalaciones cuando cambian a cigarrillos electrónicos con dosis más bajas de nicotina<sup>45</sup>, lo cual también

puede generar temperaturas más altas a las que la glicerina y el propilenglicol (disolventes utilizados en los “e-liquids”) se descomponen en compuestos de carbonilo, incluidos los carcinógenos formaldehído y acetaldehído<sup>46</sup>. Bajo este concepto, podría existir incluso un aumento del riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el vapeo. Recientemente se reveló que el uso de cigarrillos electrónicos está relacionado con el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar, entre otras neoplasias<sup>47</sup>. Se expuso a ratones por un periodo de 54 semanas de exposición continua a vapor generado por los SEAN, posterior a este periodo se observaron crecimientos tumorales en diversas áreas corporales como: piel, peritoneo, intestinos y pulmones. Se encontró que 22.5% de los ratones expuestos desarrollaron tumores pul-



**Figura 7.** a) Paciente masculino de 17 años de edad quien presenta fractura desplazada de mandíbula con pérdida de piezas dentarias después de la explosión de un cigarrillo electrónico. Reconstrucción 3D por tomografía. b) Imagen clínica del paciente a las 6 semanas de seguimiento que muestra consolidación de la fractura y buena recuperación

Tomada de: *The New England Journal of Medicine* ©2019.

monares identificados como adenocarcinomas que incluso llegaron a ser bilaterales. Adicionalmente, se identificaron cambios hiperplásicos en el urotelio de la vejiga de dichos ratones. Lo anterior resulta alarmante ya que al cigarro de tabaco convencional le puede tomar años desarrollar este tipo de lesiones, mientras que a los SEAN se les está identificando como posibles causantes de daño celular y genético para el desarrollo de neoplasias en períodos relativamente menores de exposición.

## EXPLOSIONES

Al utilizar una batería para generar calor, los SEAN pueden ser susceptibles de sobrecalentarse y generar daños severos en los usuarios. Recientemente se reportó, en Estados Unidos, la explosión de un dispositivo mientras estaba siendo utilizado por un joven de 17 años, ocasionándole múltiples laceraciones en la cara, pérdida de piezas dentarias y fractura de mandíbula (**figura 7**)<sup>48</sup>. Estos dispositivos pueden generar lesiones incluso cuando no se están utilizando. En el Reino Unido se reportó una serie de 12 pacientes atendidos en un centro para pacientes quemados con lesiones producidas por los SEAN, 10 de estos pacientes sufrieron las quemaduras cuando no estaban usando el dispositivo y lo portaban en

los bolsillos<sup>49</sup>. Los incendios y explosiones causados por cigarrillos electrónicos han resultado en lesiones graves que incluyen: pérdida de partes del cuerpo (p. ej., ojo, lengua, dientes, falanges), perforaciones en el paladar y quemaduras de tercer grado en la cara, las piernas y las manos<sup>50</sup>.

En la **tabla 1** se observa un resumen de los principales daños que hasta el momento se han asociado con la utilización de SEAN.

## RIESGOS EN LOS NO USUARIOS: "VAPEO PASIVO O INVOLUNTARIO"

Existen estudios que han dado a conocer algunos de los posibles efectos que el uso de los SEAN tendría sobre los no usuarios expuestos a los compuestos generados por dichos dispositivos en un ambiente cerrado. La nicotina del aerosol o el líquido puede permanecer en las superficies durante semanas o meses, y puede reaccionar con el ácido nitroso ambiental para producir nitrosaminas, que provocan inhalación, ingestión o exposición dérmica a carcinógenos<sup>51</sup>. Los niños están en riesgo de toxicidad por los cartuchos recargables; los sabores pueden aumentar el atractivo de estos en la edad pediátrica, mientras que el contenido total de nicotina es potencialmente mortal para ellos. Los efectos citotóxicos de los

**Tabla 1.** Efectos asociados a la utilización de SEAN

Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irritación de mucosas</li> <li>• Aumento de las secreciones respiratorias</li> <li>• Hipoxemia</li> <li>• Insuficiencia respiratoria aguda</li> <li>• Neumonía lipoidea</li> <li>• Hemorragia alveolar difusa</li> <li>• Neumonitis por hipersensibilidad</li> <li>• Fibrosis pulmonar</li> </ul>
Aparato cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración de células inflamatorias en los vasos sanguíneos</li> <li>• Aumento de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL)</li> <li>• Aumento de la frecuencia cardiaca basal</li> <li>• Incremento de la agregación plaquetaria y formación de coágulos</li> </ul>
Aparato reproductor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la masa testicular</li> <li>• Aumento de enzimas de daño tisular en el tejido testicular</li> <li>• Disminución de la síntesis de testosterona</li> </ul>
Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de malformaciones congénitas</li> <li>• Retraso de la implantación del embrión en el útero</li> <li>• En animales, menor número de productos por gesta</li> </ul>
Cavidad oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones en la microbiota oral</li> <li>• Mayor riesgo de enfermedad periodontal</li> <li>• Crecimiento de hongos oportunistas como <i>Candida albicans</i></li> </ul>
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer pulmonar</li> <li>• Tumores en piel</li> <li>• Tumores en peritoneo</li> <li>• Tumores intestinales</li> <li>• Cambios hiperplásicos en vejiga</li> </ul>
Accidentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quemaduras por explosión</li> <li>• Laceraciones en cara</li> <li>• Pérdida de piezas dentarias</li> <li>• Pérdida de falanges</li> <li>• Fractura de mandíbula</li> <li>• Perforaciones en paladar</li> </ul>

componentes de la solución de recarga pueden ser más graves en células embrionarias<sup>52</sup>. Una evaluación del aerosol de cigarrillo electrónico mostró rastros de nitrosaminas; sin embargo, los niveles fueron 9-450 veces más bajos que en el humo del cigarrillo y generalmente comparable con cantidades encontradas en un inhalador de nicotina de prescripción médica<sup>53</sup>. También, la nicotina residual persistente en superficies interiores puede conducir a la exposición

de “tercera mano” a través de la piel, inhalación e ingestión, mucho después de que el aerosol se haya despejado de la habitación, tal y como lo hacen los cigarros de tabaco convencionales<sup>54</sup>.

## CONCLUSIONES

A pesar de su popularidad existe una gran cantidad de mitos y desinformación entre los usuarios de los SEAN sobre sus efectos en la salud y las supuestas “bondades” de su empleo. En el poco tiempo que se ha tenido para generar evidencias científicas serias sobre estos dispositivos se han estudiado algunos de los posibles efectos deletéreos que estos pueden llegar a provocar en los usuarios o la gente expuesta pasiva o involuntariamente al “vapor” producido por los mismos.

Hasta el momento el panorama parece poco prometedor al respecto de la utilidad de los SEAN, como una terapia segura y eficaz para dejar de fumar y además será importante tener en cuenta que se expondrá al paciente a nuevos efectos adversos, diferentes o compartidos con el cigarrillo de tabaco convencional que puedan llegar a potenciar el daño producido por el mismo o alterar la homeostasis del organismo de quien los use.

La aparición de los SEAN en el mercado mundial representa un reto de salud pública cuya solución parece muy compleja debido a todos los problemas relacionados con la desinformación de los consumidores y los grandes conflictos de interés provocados por las industrias tabacalera y productora de SEAN. Ante las evidencias científicas que demuestran de forma consistente su impacto negativo sobre la salud, ahora surge la pregunta ¿regulación o prohibición?

Nuestra obligación como profesionales del área de la salud es proteger a la población, y en este caso es urgente hacerlo a través de la difusión de las evidencias científicas que se han encontrado y que, hasta el momento, demuestran que los SEAN son dispositivos potencialmente peligrosos. ●

## REFERENCIAS

1. OMS. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. FTC. 6<sup>a</sup> Conferencia de las Partes. Moscú (Federación de Rusia). Sistemas electrónicos de Administración de Nicotina. Informe de la OMS. 1º Septiembre, 2014.

- Disponible en en: [apps.who.int/gb/fctc/cop6/FCTC\\_CO-P610Rev1-sp.pdf?ua=1](http://apps.who.int/gb/fctc/cop6/FCTC_CO-P610Rev1-sp.pdf?ua=1)
2. Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Castillo CA. El cigarrillo electrónico. Mitos y realidades. Segunda Parte. Revista Digital Universitaria (RDU) 2020;21(3):1-14. <http://doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2020.v21n3.a7>
  3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press; 2018.
  4. U.S. Department of Health and Human Services. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016.
  5. Kroemer NB, Veldhuizen MG, Delvy R, Small DM, et al. Sweet taste potentiates the reinforcing effects of e-cigarettes. European Neuropsychopharmacology. 2018;28(10):1089-102. <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2018.07.102>
  6. U.S. Department of Health and Human Services. Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services; Rockville, MD, USA: 2012.
  7. Colby SM, Tiffany ST, Shiffman S, Niaura RS. Are adolescent smokers dependent on nicotine? A review of the evidence. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59:83-95.
  8. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Printed with corrections, January 2014.
  9. Demissie Z, Everett Jones S, Clayton HB, King BA. Adolescent risk behaviors and use of electronic vapor products and cigarettes. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20162921. [PubMed: 28115539].
  10. Lee A, Lee KS, Park H. Association of the Use of a Heated Tobacco Product with Perceived Stress, Physical Activity, and Internet Use in Korean Adolescents: A 2018 National Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019;16:965.
  11. Hammond D, Reid LJ, Rynard LV, Fong TF, Cummings MK et al. Prevalence of vaping and smoking among adolescents in Canada, England, and the United States: repeat national cross sectional surveys. *BMJ.* 2019;365:l2219.
  12. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública, Comisión Nacional Contra las Adicciones, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Tabaco. Reynales-Shigematsu LM, Zavala-Arciniega L, Paz-Ballesteros WC, Gutiérrez-Torres DS, García-Buendía JC, Rodríguez-Andrade MA,
  13. Gutiérrez-Reyes, J., Franco-Núñez, A., Romero-Martínez, M. y Mendoza-Alvarado, L. Ciudad de México, México: INPRFM; 2017.
  14. Organización Panamericana de la Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México, 2015. Cuernavaca, México: INSP/OPS, 2017.
  15. Action on smoking and health (ASH) survey group. ASH factsheet: use of e-cigarettes (vapourisers) among adults in Great Britain; September, 2018.
  16. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2019;380:629-37.
  17. Schier JG, Meiman JG, Layden J, et al. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette—Product Use—Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:787-90.
  18. Layden J, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—preliminary report. *N Engl J Med.* 2019;382:903-16.
  19. CDC. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. 2019. Disponible en: [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html)
  20. Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr-2018-224350. doi:10.1136/bcr-2018-224350
  21. Agustín M, Yamamoto M, Cabrera F, Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol.* 2018;2018:9724530. doi:10.1155/2018/9724530
  22. Sommerfeld CG, Weiner DJ, Nowalk A, Larkin A. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome From E-Cigarette Use. *Pediatrics.* 2018;141: e20163927. doi:10.1542/peds.2016-3927
  23. Staudt MR, Salit J, Kaner RJ, Hollmann C, Crystal RG. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res.* 2018;19:78. doi:10.1186/s12931-018-0778-z
  24. Gotts EJ, Jordt SE, McConell R & Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ.* 2019;366:l5275. doi: 10.1136/bmj.l5275
  25. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:67-76. doi:10.1164/rccm.201710-2033OC
  26. Reidel B, Radicioni G, Clapp PW, et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197: 492-501. doi:10.1164/rccm.201708-1590OC
  27. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Con-

- centration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med.* 2017;377:911-22. doi:10.1056/NEJMoa1701632
28. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(5):271-81.
29. Sohal SS, Reid D, Soltani A, et al. Reticular basement membrane fragmentation and potential epithelial mesenchymal transition is exaggerated in the airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2010;15:930-8. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01808.x
30. Mason SD, Joyce JA. Proteolytic networks in cancer. *Trends Cell Biol.* 2011;21:228-37. doi:10.1016/j.tcb.2010.12.002
31. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease: an expanded "cardiovascular continuum". *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(9):1091-103.
32. Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012;141(6):1400-6.
33. Shields PG, Berman M, Brasky TM, et al. A review of pulmonary toxicity of electronic cigarettes in the context of smoking: a focus on inflammation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(8):1175-1191.
34. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, et al. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):278-84.
35. Hom S, Chen L, Wang T, Ghebrehewet B, Yin W, Rubenstein DA. Platelet activation, adhesion, inflammation, and aggregation potential are altered in the presence of electronic cigarette extracts of variable nicotine concentrations. *Platelets.* 2016;27(7):694-702.
36. Dharma B, Glantz S. Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction Among Adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012317. DOI: 10.1161/JAHA.119.012317.
37. Vivarelli F, Canistro D, Cirillo S, et al. Impairment of testicular function in electronic cigarette (e-cig, e-cigs) exposed rats under low-voltage and nicotine-free conditions. *Life Sciences.* 2019;228:53-65. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.059
38. McCubbin A, Fallin-Bennett A, Barnett J, Ashford K. Perceptions and use of electronic cigarettes in pregnancy. *Health Education Research.* 2017;32(1):22-32. <https://doi.org/10.1093/her/cyw059>
39. Holbrook BD. The effects of nicotine on human fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016; 108(2):181-92.
40. East K, Brose LS, McNeill A, Cheeseman H, Arnott D, Hitchman SC. Harm perceptions of electronic cigarettes and nicotine: A nationally representative cross-sectional survey of young people in Great Britain. *Drug Alcohol Depend.* 2018;192:257-63.
41. Wetendorf M, et al. E-Cigarette Exposure Delays Implantation and Causes Reduced Weight gain within in utero Exposed Female Offspring. *Journal of the Endocrine Society.* doi: 10.1210/jse.2019-00216
42. Coretti L, Cuomo M, Florio E, Palumbo D, Keller S, Pero R, Chiariotti L, Lembo F, Cafiero C. 2017. Subgingival dysbiosis in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis. *Molecular Medicine Reports.* 15(4):2007-14.
43. Wadia R, Booth V, Yap HF, Moyes DL. A pilot study of the gingival response when smokers switch from smoking to vaping. *British Dental Journal.* 2016;221(11):722-6.
44. Alanazi H, Semlali A, Chmielewski W, Rouabchia M. E-Cigarettes Increase *Candida albicans* Growth and Modulate its Interaction with Gingival Epithelial Cells. *Int J Environ. Res. Public Health.* 2019;16:294. doi:10.3390/ijerph16020294
45. Herning RI, Jones RT, Bachman J, Mines AH. Puff volume increases when low-nicotine cigarettes are smoked. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;18:187-9.
46. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zacier M, Kurek J, Goniewicz ML. Carbonyl Compounds in Electronic Cigarette Vapors: Effects of Nicotine Solvent and Battery Output Voltage. *Nic Tob Res.* 2014;16(10):1319-26.
47. Tang M, et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *National Academy of Sciences.* 2019;116(43):21727-21731. DOI: 10.1073/pnas.1911321116
48. Katz MG, Russell KW. Injury from E-Cigarette Explosion, *New England Journal of Medicine.* 2019;308(25):2460.
49. Simpson L. Burn injuries from e-cigarettes kept in pockets. *BMJ.* 2019;364:l554 doi: 10.1136/bmj.l554
50. Lawrence A. U.S. Fire Administration report. *Electronic Cigarette Fires and Explosions in the United States 2009 - 2016: Research Group National Fire Data Center U.S. Fire Administration.* Disponible en: [https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic\\_cigarettes.pdf](https://www.usfa.fema.gov/downloads/pdf/publications/electronic_cigarettes.pdf).
51. Kuschner WG, Reddy S, Mehrotra N, et al. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *Int J Gen Med.* 2011;4:115-20.
52. Bahl V, Lin S, Xu N, et al. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol.* 2012;34:529-37.
53. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014;23:133-9.
54. Kuschner WG, Reddy S, Mehrotra N, et al. Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *Int J Gen Med.* 2011;4:115-20.