

Efectos sobre la salud de los cigarrillos electrónicos. Una revisión de la literatura

Effects of electronic cigarettes on health. A literature review

Claudia X. Robayo-González, Nelci Becerra y Daniel F. Castro-Goyes

Recibido 22 junio 2018 / Enviado para modificación 23 noviembre 2018 / Aceptado 28 diciembre 2018

RESUMEN

Objetivo Identificar en la literatura reciente los dispositivos electrónicos disponibles en el mercado, reconocer su composición, uso actual, riesgos asociados a su uso sobre la salud, así como su posible uso como terapia de cesación de tabaquismo. Generar mayor comprensión sobre CE y su importancia en el ámbito de la salud pública.

Materiales y Métodos Se realizó una revisión de la literatura en bases de datos indexadas usando términos de búsqueda MeSH y DeCS encontrando 55 artículos con los criterios de inclusión y 5 revisiones adicionales de sociedades o estamentos gubernamentales.

Resultados La diversidad en los tipos y componentes de los cigarrillos electrónicos ha aumentado la conciencia sobre su uso. Hasta el momento, el aumento de consumo de CE a nivel mundial ha logrado que muchas organizaciones emitan conceptos y revisen diferentes tipos de estudios en los que se evidencia la discrepancia entre lo ofrecido y lo presentado, y queda claro que no se puede emitir un concepto definitivo sobre estos dispositivos.

Conclusiones El aumento en el uso de cigarrillo electrónico a nivel mundial ha disparado las alarmas sobre la regulación de los contenidos, las presentaciones, los efectos sobre la salud y las posibles recomendaciones de uso. Es necesario una mejor revisión de este dispositivo para dar un concepto claro al público.

Palabras Clave: Sistemas electrónicos de liberación de nicotina; nicotina; cese del hábito de fumar (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To identify the most recent literature on electronic cigarettes (EC) available in the market, in order to characterize their composition, current use, health risks associated with their use, as well as their possible use as smoking cessation therapy. To generate a greater understanding of EC and their importance in the field of public health.

Materials and Methods A literature review was performed in indexed databases using MeSH and DeCS terms, finding 55 articles that met the inclusion criteria and five additional reviews of companies or governmental bodies.

Results The diversity of the types and components of electronic cigarettes has increased awareness of their use. So far, the increase in EC consumption worldwide has led many organizations to issue concepts and review different types of studies that show evidence of a discrepancy between what is offered and what is presented. Consequently, it is clear that a definitive concept of their use cannot be issued.

Conclusions The increase in the use of electronic cigarettes worldwide has triggered alarms on the regulation of contents, presentations, effects on health, and possible recommendations for their use, making it necessary to better review the issue in order to give a clear concept to the public.

Key Words: Electronic nicotine delivery systems; nicotine; smoking cessation (*source: MeSH, NLM*).

CR: MD. Javesalud IPS. Bogotá, Colombia. crobayo@javesalud.com.co
NB: MD. Javesalud IPS. Clínica para dejar de fumar - Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. nbecerra@javesalud.com.co
DC: Médico General. Javesalud IPS. Bogotá, Colombia. dcastro@javesalud.com.co

Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) o cigarrillos electrónicos (CE), comercializados desde 2003 en China para la cesación del consumo de tabaco (1), han cambiado y aumentado hasta llegar a más de 250 marcas en Estados Unidos (2-4).

Referentes como Estados Unidos y España presentan prevalencias de consumo de 8,5% (2) y 10,3% (5). En Colombia, la falta de regulación permite su comercialización llevando a un consumo estimado en 2016 en 19,7% en hombres y 13,6% en mujeres universitarias (6).

El objetivo de la actual revisión es identificar los CE disponibles, composición, posible uso en cesación de tabaco, el riesgo asociado y posibles efectos sobre la salud con el fin de generar una mayor comprensión y un perfil de seguridad e impacto en términos de salud pública.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda entre los meses de agosto a diciembre de 2017 en bases de datos Medline con los términos MeSH: Electronic cigarettes, adverse effects, epidemiology, mortality, pharmacology, statistics and numerical data, therapeutic use, utilization, usando como conector AND y OR, obteniendo 689 artículos, los cuales se les aplico filtros de ensayo clínico, metaanálisis, estudio multicéntrico, idioma inglés, de los últimos cinco años quedando 58 artículos.

Se buscó en Lilacs, con los términos DeCS, Cigarrillos electrónicos, epidemiología, instrumentación, farmacología, utilización de medicamentos, usando los conectores y/o, donde se obtuvieron 1186 artículos, a los cuales se le aplicó los mismos filtros con idioma español, dejando únicamente 10 artículos. Se descartaron 13 artículos al no ser revisiones sistemáticas, metaanálisis u originales, obteniendo 55 (Figura 1).

Adicionalmente, se buscaron comunicaciones de agremiaciones, guías de manejo y reportes institucionales para un total de 60 artículos.

RESULTADOS

Tipos y composición de los dispositivos

El primer CE se desarrolló en China en el año 2003 por el farmacéuta Hon Lik e introducido al mercado en 2004 como Ruyan, con una patente para la cesación de tabaco ingresando a Estados Unidos con una patente para la cesación de tabaco (1). Para el 2016, Estados Unidos comercializaba alrededor de 250 marcas (2) conocidos como e-cigarettes, e-cigs o vaporizadores (1). En la actualidad existen tres generaciones de estos dispositivos (Cuadro 1).

La reciente generación de CE contiene 320mg a 700mg de tabaco molido el cual se calienta por una cuchilla térmica electrónica y un cargador recargable (7). No se consume, quema o genera cenizas; permite 14 inhalaciones en seis minutos, una temperatura máxima de 350°C dejando el tabaco integro al terminar (7). Para mediados del 2017 se habían comercializado en 27 países, siendo las tres marcas los “IQOS” de Phillip Morris, “glo” de British American Tobacco y “Ploom TECH” de Japan Tobacco Internacional (8).

Los compuestos de los CE son tres, la nicotina, saborizantes, aditivos y ayudantes de la combustión (Cuadro 2). El contenido de nicotina varia como demostró Geiss et al., donde algunos CE excedieron 10% de lo indicado en contenido (9,10). Una mayor concentración de nicotina en el CE aumenta el material particulado (MP) fino y ultrafino (10,11); esto puede aumentar exposición de tercera mano por la presencia de MP en ventanas, madera, metal y piso (12).

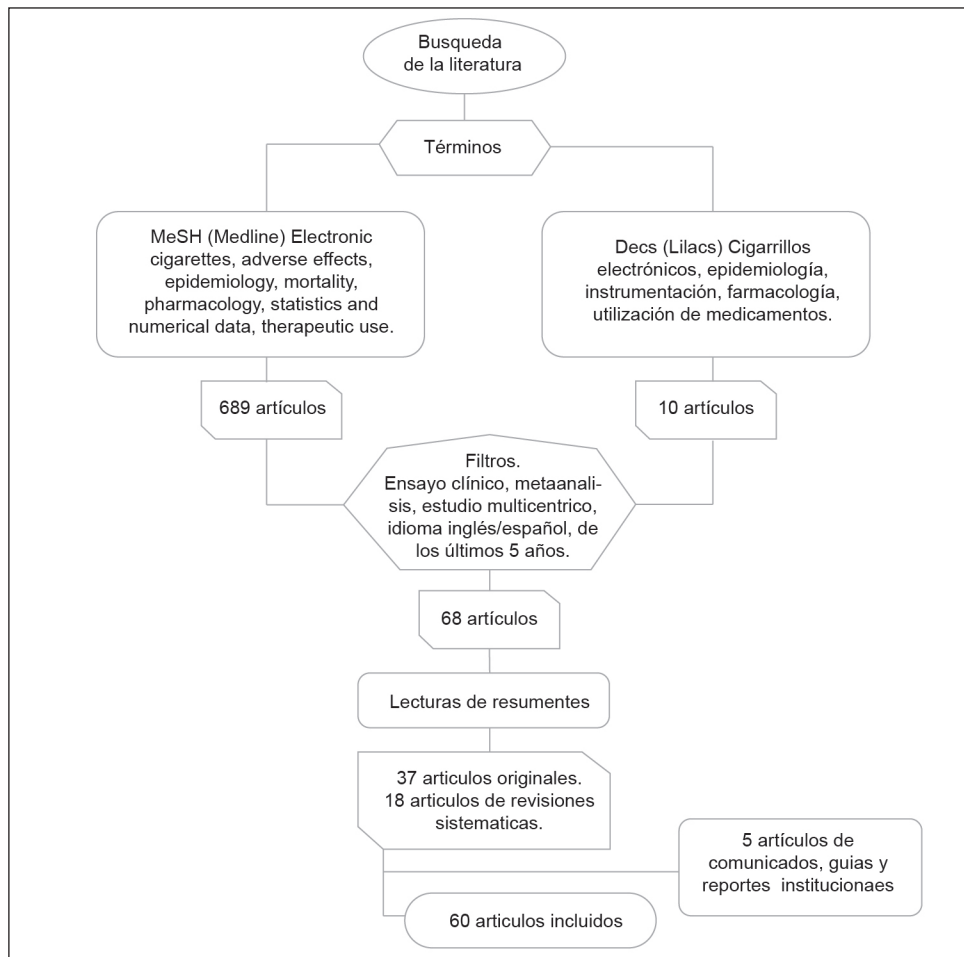
Cuadro 1. Generaciones de CE

Generaciones de CE			
Primera	Segunda	Tercera	Nuevos
Similares a los CC en forma y colores. Ciga-like (1).	Lapiceros, dispositivos con tanque para el líquido. eGo (1).	Diversos, modificables, con tanque de mayor tamaño. Mods o vapers (1).	M RTP (Modified Risk Tobacco Product) en dos versiones THS 2.2 y THS2.2M (Tobacco Heating System). Busca una disminución en la liberación de productos dañinos y potencialmente dañinos (7).

Cuadro 2. Componentes de CE

Componentes del CE	
Nicotina	Concentración de 9 a 18 mg/ml que corresponden a un CC bajo en nicotina y a un CC normal (9).
Saborizantes	Documentados más de 7700. Dulces, de fruta, café o menta (1). Un sabor frecuente es el ahumado o 1,6-dimetilnaftaleno (9).
Aditivos y adyuvantes de la combustión	Formaldehido, acetaldehído, acetona, acroleína, propano, crotonaldehido, butanal, glioxal y metilglioxal (9,14,15)

Figura 1. Búsqueda de la literatura



En cuanto a los saborizantes, Allen et al., tomaron 51 sabores de siete marcas diferentes, encontrando el 2,3 pentanediona y acetoina en 23 y 46 sabores (13). El diacetilo, compuesto asociado al desarrollo de CREST, se encontró por debajo del límite de detección en 39 sabores, en los restantes se encontró una concentración menor al límite de cuantificación de 239 µg (13). Los CE japoneses presentan concentraciones de formaldehído cercanos a los 140 µg/10 inhalaciones (14).

Algunos de los compuestos cambian al calentarse. Al contacto con el alambre de nicromo el glicerol se oxida formando acroleína, el propilenglicol se oxida formando metilglioxal, formaldehído y acetaldehído (9,15). Paralelamente, los tanques con contenido de glicerol superior al 80% y agua en 20%, presentan emisiones de compuestos carbonilo 27 veces superiores que los líquidos cuya composición es 50% propilenglicol, 40% glicerol y 10% agua (9).

La variación del voltaje evidenció que el incremento de 3,2-4,8V aumenta de 4 a 200 veces los niveles de formaldehído, acetaldehído y acetona (11,14-16) similar a lo que ocurre con temperaturas de hasta 150°C donde

aumenta la concentración de formaldehído superando el límite de la OMS (100 µm⁻³) (1). También aumenta las concentraciones de acetaldehído produciendo irritación ocular y del tracto respiratorio (16).

Epidemiología del CE

Con el aumento del consumo de CE, para el 2013 se estimó que 13,1 millones de estudiantes de secundaria en Estados Unidos lo conocían (1) al igual que el 79% de la población, y el 3,7% lo consume de forma regular (2). Entre estos 15,9% son fumadores de cigarrillo convencional (CC) y el 22% exfumadores (2). Un estudio donde se evaluaron 1324 pacientes, mostró que 13% usaban algún producto alternativo al CC, y el 8% usaban CC y CE (17,18).

En cuanto a los jóvenes, el 0,3% usan CE sin haber fumado antes (3). Coleman et al., encontraron que el 14,6% de los que habían probado el CE continuaban su uso y el 46,1% de estos están abiertos al uso de CC, siendo 1,8 veces más probable en hombres que en las mujeres (19). En adolescentes el riesgo es 3,62 veces mayor para consumo de CC habiendo probado CE; asimismo, el consumo de CE

aumentó del 1,5% al 16% de 2015 a 2016 (4), mientras que en adultos era del 6,8%(20). En escuelas de Canadá se evidenció que quienes habían usado CE fueron más propensos al inicio de CC (OR 2,12 IC 95% 1,68-2,66) (21).

En encuestas de la Unión Europea y de Estados Unidos, el uso de CE es más elevado en fumadores activos, seguido de exfumadores y no fumadores (10). Entre 2014 y 2015 España encontró en mayores de 14 años un consumo ocasional de CE de 0,7% a nivel Urbano (5). Otra encuesta evaluó 1016 pacientes entre los 16-75 años identificando 24,4% fumadores, 27,7% exfumadores y 47,9% nunca fumadores, y 10,3% refiere consumo en el algún momento de CE, 2% consume actualmente, 3,2% consumieron en el pasado y 5,1% experimentadores (22). Entre fumadores actuales de CE, el 57,2% son fumadores duales, el 14,8% eran exfumadores y 28% nunca había fumado previamente, todos en el rango de 16-45 años de edad (22).

Al evaluar con encuestas de ITC (International Tobacco Control) se encontró que países como Brasil y México presentan prevalencias de conocimiento del 35% y uso del 24%; mientras que la conciencia de CE en Australia, Estados Unidos y Países Bajos era del 66%, 73% y 88% respectivamente (23). El tercer estudio andino sobre consumo de drogas en la población universitaria de Colombia reporta uso de CE en el 19,7% hombres y 13,6% de mujeres (6). Por otra parte, el 16,6% de los universitarios y 19,6% de jóvenes menores de 18 años han usado alguna vez CE (24).

En 2013 Emory University realizó una encuesta donde el 68% de los fumadores estaban interesados en CE como terapia de reemplazo para disminuir el riesgo (25). Es importante recalcar que algunos estudios han encontrado que el 49,3% de la población que dejó de fumar había consumido CE, sin embargo, estos hallazgos no tienen seguimiento mayor a dos años (26).

Un estudio en estadounidenses mostró que consideran el CE desarrolla menos cáncer de pulmón (1,17 $p < 0.001$) enfermedad cardiaca (1,07 $p < 0.001$) y cáncer oral (1,04 $p < 0.001$) que el CC (27). Otro estudio valoró el uso y percepción del CE en pacientes que han sufrido un evento coronario e intención de cesación, encontrando que 51% reportaron uso alguna vez de CE, 22,4% reportaron uso por primera vez después de infarto, 26,5% reportaron uso en las últimas 24 semanas, siendo la principal motivación la cesación en el 60% y como reducción de consumo en el 16% (28).

En cuanto a la intoxicación voluntaria e involuntaria con nicotina, el Centro de Veneno del Estado Texas reportó entre 2009 y 2014, 225 exposiciones a ampollas de nicotina, el 53% en menores cinco años, donde el 78% de estos fue por ingestión y 9% por inhalación(29).

Entre el 44,4% y el 50% de la población mayor de 16 años de Barcelona, Polonia y Brasil tiene una percepción

del CE como menos nocivo (30-32). En Rumania se encontró que el 65,2% de los adolescentes adquirieron conocimientos sobre CE de amigos, internet (57,65%), personas de la escuela (39,7%) y por programas educativos (12%) (33). En 1245 personas mayores de 16 años la prevalencia de uso CE fue 6,5%, de los cuales el 75% eran exfumadores (22,9%) y nunca fumadores (2,1%), adicional a la asociación significativa entre el consumo de CE y CC actual (OR 54,57 IC 95% 7,33-406,38) (34).

Uso como terapia de reemplazo

La evidencia para el uso de CE como terapia de cesación de tabaco es contradictoria. En el análisis realizado por Biener et al., se encontró que las personas que usaron de forma intensiva el CE en el último mes tenían tasas de abstinencia de 20,4% comparados con aquellos usuarios ocasionales (8,5%) (35). Otro estudio donde se evaluó la dependencia a la nicotina con el test de Fagerström se obtuvo un consumo de CE 4,38+/-1,93 minutos mientras que con CC del 5,57*-1,48 minutos (20).

La comparación de encuestas nacionales de Estados Unidos del periodo 2010-2011 vs 2014-2015 demostró un aumento global en el abandono de CC del 4,5% al 5,6% asociado no solo al mayor uso de CE sino a las fuerte campañas antitabaquismo y el aumento del impuesto al tabaco(3).

En personas que han intentado abandonar el hábito de fumar se encontró que 15% probaron CE, mientras que 29%, 23%, 8%, 3% y 1% informaron haber probado parche, chicle, pastilla, inhalador y aerosol de nicotina para dejar de fumar (18,26). Una encuesta online en Estados Unidos encontró una asociación significativa entre intento de abandono en seis meses vs quienes no consumían CE (OR 1.90 IC 1,36-2,65) con una disminución de consumo de CC del 54,1% y una reducción del 70,3% (36).

Lo anterior es contradictorio al ser comparado con un meta-análisis con 18 estudios y dos ensayos clínicos, donde se encontró un 28% menos de probabilidad de cesación del CC entre los que usan o habían usado CE que aquellos que no lo había usado (OR 0,72, 95% CI 0,75-0,91); no obstante, ninguno de los estudios mostraba una comparación adecuada con los métodos aceptados por la FDA para el tratamiento de la cesación de tabaco (37).

En la Unión Europea se encontró una prevalencia de 70,9% de estos el 73,3% usaban CE con nicotina. Entre las personas exfumadoras, el CE fue el cuarto método (10,2%-10,6%), entre los fumadores era el segundo método (38,39).

En Argentina se evaluaron los conocimientos de los pacientes asistentes a una clínica para dejar de fumar, donde el 11,15% creían que el CE estaba aprobado por la legislación argentina, tres lo usaron como método de

cesación y el 77% de los encuestados refirió desconocer los riesgos a la salud (40).

Efectos sobre la salud

Se han realizado estudios en poblaciones, cultivos celulares y animales. Los estudios en células tumorales no diferenciadas documentaron la relación entre la disfunción y daño endotelial producido por el CC, sin embargo, se encontró que los CE no produjeron ningún tipo de inhibición de migración endotelial con el doble de concentración de nicotina (41,42).

Otros efectos tóxicos encontrados al exponer células de cáncer epitelial oral humano (um-scc1) a extracto de CE de las referencias eGo-T y Njoy fue el daño significativo en el ADN ($p < 0.001$) resultado similar al de células NuLi1 de epitelio bronquial normal ($p < 0.001$) (43), y en células epiteliales pulmonares donde hubo efecto inflamatorio con expresión elevada de IL-6 aún en CE sin nicotina (44). Se demostró que hay mayor daño oxidativo al ADN con CE que CC en las células UM-SCC-1 con 2 semanas de exposición en 2 semanas (43). Igualmente, hay un aumento en la liberación de LDH y disminución de la viabilidad celular en células (HaCaT) de piel y (A449) de pulmón (45).

A nivel cardiovascular por ecocardiografía no se presentaron cambios en la presión sistólica ni frecuencia cardíaca con CE, pero sí aumento de la presión diastólica y el índice Tei (MPI) (46). En la función pulmonar aumentó la resistencia de la vía respiratoria un 18% y disminuyó el óxido nítrico exhalado en 16% en CE con 11 mg de nicotina y contenido de propilenglicol superior al 60% (10). El uso diario de CE puede producir dolor lingual (OR de 1,54 IC 95% 1,05-2,26) y dientes rotos o agrietados (OR 1,65 IC 95% 1,06-1,51) (47).

Los fetos de primates expuestos a CE con nicotina presentaron disminución del neurodesarrollo, alteración de la actividad sináptica, cambio prematuro de la replicación celular (48). En India, Suecia y Estados Unidos reportan mayor presencia de parto pre-termino, apnea neonatal y muerte fetal con la exposición a CE; la exposición a nicotina disminuye el coeficiente intelectual y desempeño escolar, aún con la exposición dérmica (48).

En Estados Unidos se han reportado entre 2007 y 2016, 30 casos de quemaduras con CE, 10 con explosión de batería aislada y 16 con explosión completa del dispositivo; de estos últimos, 7 con el dispositivo inactivo y 9 durante el uso (49).

Políticas de uso

El Convenio Marco para el Control del Tabaco FCTC (Framework Convention for Tobacco Control), en 2014 y

2016 revisando la evidencia de los CE invitó a los países participantes a implementar medidas regulatorias (50).

La Academia Nacional de Ciencia, Ingeniería, Medicina de Estados Unidos, el grupo de abordaje del tabaquismo, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) insisten en la estandarización del contenido, en su regulación, y en la necesidad de realizar más estudios para determinar la eficacia y seguridad del CE. (51-55).

En Uruguay, una carta al editor invita a la comunidad científica, proveedores y participantes de las políticas a evaluar cuidadosamente los CE implementando medidas preventivas necesarias para evitar otra epidemia del tabaquismo (56).

En Colombia, la Alerta Sanitaria del INVIMA número 005-10 del 2010, aclara que no está aprobada la comercialización de CE como dispositivo de cesación de tabaco y no constituye un medicamento (57). Ese mismo año indica que no es posible certificar el CE como un dispositivo que no requiere registro, ya que aún se encuentra en evaluación de los efectos en la salud y desaconseja su uso (58). En octubre de 2016 publican consideraciones basadas en la evidencia para la reglamentación proponiendo advertencias en los paquetes y la prohibición en lugares públicos (59).

El Instituto de Evaluación Tecnología en Salud (IETS), la Fundación Colombiana del Corazón (SCC) y CARDIECOL publicaron la política sobre CE (24), sumado al programa para la cesación del consumo de tabaco brindan orientación clara sobre la evidencia insuficiente de CE como tratamiento del tabaquismo (60).

Es necesario que la academia, los organismos de control y el gobierno regulen la fabricación, venta y uso de estos dispositivos disipando las dudas del usuario y personal de salud. El impulsar investigaciones nacionales sobre el tema permitirá conocer la percepción de riesgo de la población, evaluación de efectos de la salud y seguimiento de las conductas de los usuarios de CE •

Agradecimientos: A Javesalud por su apoyo constante durante la concepción y realización del documento.

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. US SURGEON GENERAL. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General. 2016; 298. Available from: www.cdc.gov/tobacco.
2. Liu G, Wasserman E, Kong L, Foulds J. A comparison of nicotine dependence among exclusive E-cigarette and cigarette users in the PATH study. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017; 1-6. Available from: <http://bit.ly/35ZdfYQ>.
3. 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]. 2017 Jul 26;358:j3262. Available from: <http://bit.ly/35YZ7Pg>.
4. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Willis TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Associations between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 ;171(8):788–97.
 5. Tarrazo M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Malvar A, Suanzes J, Hervada X. Cambios en el consumo de tabaco: auge del tabaco de liar e introducción de los cigarrillos electrónicos. *Gac Sanit*. 2017; 31(3):204–9.
 6. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito [UNODC]; Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida sin Drogas [DEVIDA]. III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en la población universitaria de Colombia, 2016; 2017;125. Available from: <http://bit.ly/2pKADZu>.
 7. 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]. 2016 Nov; 81:S17–26. Available from: <http://bit.ly/2o4KVTQ>.
 8. McNeill A, Brose LS, Calder R, Bauld L, Robson D. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018 A report commissioned by Public Health England [Internet]. *Public Health England*. 2018. Available from: <http://bit.ly/2BxXJVZ>.
 9. Geiss O, Bianchi I, Barahona F, Barrero-Moreno J. Characterisation of mainstream and passive vapours emitted by selected electronic cigarettes. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2015; 218(1):169–80. Available from: <http://bit.ly/2PaQxr1>.
 10. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: A scientific review. *Circulation*. 2014; 129(19):1972–86.
 11. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(12):1378–91.
 12. Goniewicz ML, Lee L. Electronic Cigarettes Are a Source of Third-hand Exposure to Nicotine. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2015 Feb 1; 17(2):256–8. Available from: <http://bit.ly/33Q8orh>.
 13. 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. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2015 Dec 8; 124(6):733–9. Available from: <http://bit.ly/2Bvv1FI>.
 14. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J, et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: Effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*. 2014;16(10):1319–26.
 15. Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(11):11192–200.
 16. Geiss O, Bianchi I, Barrero-Moreno J. Correlation of volatile carbonyl yields emitted by e-cigarettes with the temperature of the heating coil and the perceived sensorial quality of the generated vapours. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2016 May; 219(3):268–77. Available from: <http://bit.ly/32NW5f7>.
 17. Kalkhoran S, Grana RA, Neilands TB, Ling PM. Dual Use of Smokeless Tobacco or E-cigarettes with Cigarettes and Cessation. *Am J Health Behav* [Internet]. 2015 Mar 1;39(2):277–84. Available from: <http://bit.ly/2JcfA92>.
 18. Pokhrel P, Little MA, Fagan P, Kawamoto CT, Herzog TA. Correlates of use of electronic cigarettes versus nicotine replacement therapy for help with smoking cessation. *Addict Behav* [Internet]. 2014 Dec; 39(12):1869–73. Available from: <http://bit.ly/35PII6g>.
 19. Coleman BN, Apelberg BJ, Ambrose BK, Green KM, Choiniere CJ, Bunnell R, et al. Association between electronic cigarette use and openness to cigarette smoking among US young adults. *Nicotine Tob Res*. 2015; 17(2):212–8.
 20. González-Roz A, Secades-Villa R, Weidberg S. Evaluación de los niveles de dependencia de la nicotina en usuarios de cigarrillos electrónicos. *Adicciones*. 2017; 29(2):136–8.
 21. Hammond D, Reid JL, Cole AG, Leatherdale ST. Electronic cigarette use and smoking initiation among youth: a longitudinal cohort study. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2017 Oct 30; 189(43):E1328–36. Available from: <http://bit.ly/2p3WRWw>.
 22. Lidón-Moyano C, Martínez-Sánchez JM, Fu M, Ballbè M, Martín-Sánchez JC, Fernández E. Prevalencia y perfil de uso del cigarrillo electrónico en España (2014). *Gac Sanit* [Internet]. 2016 Nov; 30(6):432–7. Available from: <http://bit.ly/2NsV6ub>.
 23. Gravely S, Fong GT, Cummings KM, Yan M, Quah ACK, Borland R, et al. Awareness, trial, and current use of electronic cigarettes in 10 countries: Findings from the ITC project. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(11):11691–704.
 24. Cardicol, FCC, IETS. Opciones en Colombia para fortalecer la regulación del uso de sistemas electrónicos con o sin dispensación de nicotina: un resumen de evidencias para política. 2018;
 25. Berg CJ, Haardoerfer R, Escoffery C, Zheng P, Kegler M. Cigarette users' interest in using or switching to electronic nicotine delivery systems for smokeless tobacco for harm reduction, cessation, or novelty: A cross-sectional survey of US adults. *Nicotine Tob Res*. 2015; 17(2):245–55.
 26. Werley MS, Kirkpatrick DJ, Oldham MJ, Jerome AM, Langston TB, Lilly PD, et al. Toxicological assessment of a prototype e-cigaret device and three flavor formulations: a 90-day inhalation study in rats. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2016 Jan 2; 28(1):22–38. Available from: <http://bit.ly/2MBirL2>.
 27. Pepper JK, Emery SL, Ribisl KM, Rini CM, Brewer NT. How risky is it to use e-cigarettes? Smokers' beliefs about their health risks from using novel and traditional tobacco products. *J Behav Med* [Internet]. 2015 Apr 28; 38(2):318–26. Available from: <http://bit.ly/35VGig3>.
 28. Busch AM, Leavens EL, Wagener TL, Buckley ML, Tooley EM. Prevalence, reasons for use, and risk perception of electronic cigarettes among post-acute coronary syndrome smokers. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 2016; 36(5):352–7. Available from: <http://bit.ly/2W597ID>.
 29. Ordóñez JE, Kleinschmidt KC, Forrester MB. Electronic Cigarette Exposures Reported to Texas Poison Centers. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2015 Feb 1; 17(2):209–11. Available from: <http://bit.ly/34hY0Zt>.
 30. Martínez-Sánchez JM, Fu M, Ballbè M, Martín-Sánchez JC, Saltó E, Fernández E. Conocimiento y percepción de la nocividad del cigarrillo electrónico en población adulta de Barcelona. *Gac Sanit* [Internet]. 2015 Jul; 29(4):296–9. Available from: <http://bit.ly/2PCDqyX>.
 31. Kaleta D, Wojtyśiak P, Polańska K. Use of electronic cigarettes among secondary and high school students from a socially disadvantaged rural area in Poland. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 Dec 3; 16(1):703. Available from: <http://bit.ly/2PaQY4D>.
 32. Cavalcante TM, Szklo AS, Perez C de A, Thrasher JF, Szklo M, Ouimet J, et al. Electronic cigarette awareness, use, and perception of harmfulness in Brazil: findings from a country that has strict regulatory requirements. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2017 Sep 21; 33(sup 3). Available from: <http://bit.ly/33UmasR>.
 33. Lotrean LM, Varga B, Popa M, Loghin CR, Man MA, Trofor A. Opinions and practices regarding electronic cigarette use among Romanian high school students. *Gac Sanit* [Internet]. 2016 Sep; 30(5):366–9. Available from: <http://bit.ly/2Jeun36>.
 34. Martínez-Sánchez JM, Ballbè M, Fu M, Martín-Sánchez JC, Salto E, Gottlieb M, et al. Electronic cigarette use among adult population: a cross-sectional study in Barcelona, Spain (2013-2014). *BMJ Open* [Internet]. 2014 Aug 25;4(8):e005894–e005894. Available from: <http://bit.ly/2pEZA8W>.
 35. Biener L, Hargraves JL. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: Association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2015; 17(2):127–33. Available from: <http://bit.ly/2W4qJxV>.

36. Rutten LJF, Blake KD, Agunwamba AA, Grana RA, Wilson PM, Ebbert JO, et al. Use of E-Cigarettes Among Current Smokers: Associations Among Reasons for Use, Quit Intentions, and Current Tobacco Use. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2015 Oct; 17(10):1228–34. Available from: <http://bit.ly/32B5kz6>.
37. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Feb; 4(2):116–28. Available from: <http://bit.ly/2W4Kh5m>.
38. Filippidis FT, Lavery AA, Vardavas CI. Experimentation with e-cigarettes as a smoking cessation aid: A cross-sectional study in 28 European Union member states. *BMJ Open*. 2016; 6(10):1–8.
39. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction* [Internet]. 2016 Nov; 111(11):2032–40. Available from: <http://bit.ly/2PaRu2z>.
40. Petraglia L, Troilo M, Zelada K, Mutchinick M, Dawidowski A, Pereiro N, et al. Evaluación sobre el conocimiento del cigarrillo electrónico en pacientes que hicieron al menos un intento por dejar de fumar : estudio de corte transversal. *Rev del Hosp Ital Buenos Aires*. 2013; 33(2):55–9.
41. Hiemstra PS, Bals R. Basic science of electronic cigarettes: assessment in cell culture and in vivo models. *Respir Res* [Internet]. 2016; 17(1):127. Available from: <http://bit.ly/2o86y5M>.
42. Taylor M, Jaunky T, Hewitt K, Breheny D, Lowe F, Fearon IM, et al. A comparative assessment of e-cigarette aerosols and cigarette smoke on in vitro endothelial cell migration. *Toxicol Lett* [Internet]. 2017 Aug; 277(March):123–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.001>.
43. Ganapathy V, Manyanga J, Brame L, McGuire D, Sadhasivam B, Floyd E, et al. Electronic cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. Chellappan S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 May 18; 12(5):1–20. Available from: <http://bit.ly/2BzU4XW>.
44. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic Cigarette Liquid Increases Inflammation and Virus Infection in Primary Human Airway Epithelial Cells. Jeyaseelan S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Sep 22; 9(9):e108342. Available from: <http://bit.ly/2Wc0upC>.
45. Cervellati F, Muresan XM, Sticozzi C, Gambari R, Montagner G, Forman HJ, et al. Comparative effects between electronic and cigarette smoke in human keratinocytes and epithelial lung cells. *Toxicol Vitro* [Internet]. 2014 Aug; 28(5):999–1005. Available from: <http://bit.ly/33WWxl6>.
46. Farsalinos KE, Tsiapras D, Kyzropoulos 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]. 2014; 14(1):78. Available from: <http://bit.ly/2MBrU4Q>.
47. 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. Kou YR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 11; 12(7):1–12. Available from: <http://bit.ly/2pK9BkW>.
48. Suter MA, Mastrobattista J, Sachs M, Aagaard K. Is There Evidence for Potential Harm of Electronic Cigarette Use in Pregnancy? *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2015 Mar; 103(3):186–95. Available from: <http://bit.ly/32D8gv7>.
49. Ramirez JI, Ridgway CA, Lee JG, Potenza BM, Sen S, Palmieri TL, et al. The Unrecognized Epidemic of Electronic Cigarette Burns. *J Burn Care Res* [Internet]. 2017; 38(4):220–4. Available from: <http://bit.ly/2M-B8Q6X>.
50. World Health Organization W. Electronic nicotine delivery systems. *Conf Parties to WHO Framew Conv Tob Control* [Internet]. 2014; (October):13. Available from: <http://bit.ly/35ZqLM3>.
51. Stratton K, Kwan LY, Eaton DL, Health P, Practice PH, Division M. Public Health Consequences of E-Cigarettes [Internet]. Stratton K, Kwan LY, Eaton DL, editors. Washington, D.C.: National Academies Press; 2018. Available from: <http://bit.ly/31EVDhw>.
52. Camaralles F. ¿Qué hay que decir a nuestros pacientes sobre el cigarrillo electrónico? 2014; 7(3):166–8.
53. Ribera Osca JA, Córdoba García R, Gascó García P. El cigarrillo electrónico: la utopía del cigarrillo seguro. *Aten Primaria*. 2014; 46(2):53–4.
54. Espa S, Ruiz CAJ, Reina SS, Ignacio J, Orive DG, Minaya JS, et al. El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. 2014;(xx).
55. Fernández de Bobadilla J, Dalmau R, Saltó E. El cardiólogo ante el cigarrillo electrónico. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2015 Apr; 68(4):286–9. Available from: <http://bit.ly/35VQwNj>.
56. Liambí DL, Parodi C, Barros LM, Pippo DA. Cigarrillo electrónico : controversias y cautela. 2014; 30(2):137–8.
57. Invima. Invima Advierte Sobre Comercialización de Cigarrillos Electronicos. 2010;1–3.
58. Invima. Oficio 300-4006-2010 Invima. Ministerio de la protección social;
59. Reglamentación Cigarrillos Electrónicos : Consideraciones Generales basadas en la Evidencia. Invima. 2016.
60. Gaviña A, Correa L, Dávila C, Burgos G, Osorio E. Programa Para La Cesación Del Consumo De Tabaco Y Atención Del Tabaquismo. Minsalud [Internet]. 2017; Available from: <http://bit.ly/35VZZEy>.