



**E-cigarette  
Research**

Dr. Farsalinos' Scientific Blog

# “ EN DEFENSA DE LOS SABORIZANTES EN LA REDUCCIÓN DEL DAÑO POR TABACO, PARA SALVAR VIDAS

Un análisis multidimensional del uso de saborizantes en la reducción del daño por tabaco y los productos de nicotina para vapear

(también conocidos como cigarrillos electrónicos o SEDN)

**Konstantinos Farsalinos,**  
MD, MPH

FARSALINOS  
ANÁLISIS DE SEDN  
(SABORIZANTES)  
2021





# CONTENIDO

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	4
a. Por qué importan los sabores: La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el control del tabaco	
b. ¿Qué es la reducción del daño por tabaco (RDT)?	
c. Papel de los SEDN/productos de nicotina para vapear en RDT	
3. SABORIZANTES UTILIZADOS EN LA REDUCCIÓN DEL DAÑO POR TABACO (RDT) .....	12
a. Saborizantes en los SEDN/productos de nicotina para vapear: lo básico	
b. Uso actual de saborizantes en SEDN/productos de nicotina para vapear	
4. EL ABANDONO DEL TABAQUISMO Y LOS SABORES .....	16
a. El vínculo clave entre los SEDN (principalmente saborizados)/productos de nicotina para vapear y el abandono del tabaquismo	
b. Terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) con fines médicos y su uso de saborizantes para el abandono del tabaquismo (como se incluye en la lista de medicamentos esenciales de la OMS)	
5. DIMENSIÓN CIENTÍFICA DE LOS SABORIZANTES USADOS EN LOS SEDN/PRODUCTOS DE NICOTINA PARA VAPEAR .....	21
a. Química de los SEDN/productos de nicotina para vapear	
b. Estudios sobre la seguridad de los líquidos para vapear saborizados (usados en SEDN)	
c. Ciencias sociales y conductuales: Encuestas y patrones de uso	
6. DIMENSIÓN DE SALUD PÚBLICA: LO QUE DICEN LOS EXPERTOS EN SALUD PÚBLICA SOBRE LOS SABORES DE LOS PRODUCTOS DE NICOTINA PARA VAPEAR .....	33
a. Consulta del Gobierno de los Países Bajos - febrero de 2021	
b. Consulta de Health Canada - septiembre de 2021	
7. DIMENSIÓN DEL CONSUMIDOR: LO QUE DICEN LOS CONSUMIDORES SOBRE LOS SABORES .....	42
a. Consulta del Gobierno de los Países Bajos - febrero de 2021	
b. Informe SCHEER de la Unión Europea (UE) - 2021	
c. Consulta de Health Canada - septiembre de 2021	
8. CONSECUENCIAS IMPREVISTAS DE LAS PROHIBICIONES A LOS SABORES .....	46
a. Posibles consecuencias imprevista de las prohibiciones a los sabores (en SEDN/productos de nicotina para vapear)	
b. El impacto de las prohibiciones a los saborizantes en la prevalencia y el abandono del tabaquismo	
9. PROBLEMAS QUE DEBEN ABORDARSE .....	50
a. Uso de SEDN/cigarrillos electrónicos por personas que nunca han fumado y menores de edad	
b. Aspectos de seguridad de saborizantes en SEDN/productos de nicotina para vapear	
10. CONSIDERACIONES NORMATIVAS .....	56
11. CONCLUSIONES .....	60
12. RECOMENDACIONES .....	62
SOBRE EL AUTOR .....	65
BIBLIOGRAPHY .....	66



## 1. RESUMEN

Fumar es una de las adicciones más mortales, con más de 8 millones de muertes prematuras registradas cada año por enfermedades relacionadas con el tabaquismo, según la OMS<sup>(1)</sup>. Cuando la nicotina es la sustancia principal asociada con la dependencia, el daño se debe principalmente a los productos de la combustión u otros componentes dañinos presentes en el tabaco curado<sup>(2)</sup>. Ante la dificultad de dejar de fumar y la relativamente baja efectividad de los medicamentos para hacerlo<sup>(3)</sup>, el concepto de reducción del daño por tabaco —una estrategia para dosificar nicotina a través de productos menos dañinos— ha generado mucho interés. Los cigarrillos electrónicos son productos de la nicotina que no contienen tabaco, y hoy en día están disponibles en todo el mundo.<sup>(4)</sup> En este análisis se evalúa el uso de saborizantes en los productos para la reducción del daño por tabaco, en específico los productos de nicotina para vapear. Se destaca el vínculo entre los productos para vapear (saborizados) y el abandono del tabaquismo,<sup>(3,5-9)</sup> y los potenciales beneficios y riesgos para la salud pública derivados de la disponibilidad de sabores.

Ahora mismo, nos encontramos en un punto de inflexión: muchos gobiernos se encuentran en el proceso de examinar —o reexaminar— el papel de los productos basados en la nicotina de riesgo reducido, y el uso de saborizantes en estas categorías. Esto representa una oportunidad para desarrollar estrategias de control del tabaco que integren el concepto de reducción del daño a fin de facilitar que los fumadores se alejen de los cigarrillos y transiten hacia productos de dosificación de nicotina menos dañinos, al tiempo de evitar que los menores de edad (hasta 18 años) empiecen a consumir productos con nicotina o tabaco tradicionales. El uso bien regulado de saborizantes puede y debe considerarse como una herramienta valiosa para ayudar a prevenir enfermedades y salvar las vidas de los fumadores adultos que no pueden o no están dispuestos a dejar el tabaquismo por sí solos ni utilizando otros métodos aprobados.

Como un ex fumador y actual usuario de vapeadores que ha investigado ampliamente el tema de los cigarrillos electrónicos (véase mi sitio web [ecigarette-research.org](http://ecigarette-research.org)(10)), invito de manera enérgica a todos los involucrados a participar en el debate sobre los riesgos y beneficios de la reducción del daño por tabaco, y en específico de los productos para vapear. Puesto que el enfoque de los opositores a la RDT parece estar en evitar que los jóvenes comiencen a fumar y vapear (con toda justificación), este análisis busca contribuir a una solución de «toda la sociedad» para las enfermedades y muertes prematuras relacionadas con el tabaco combustible.



## 2. INTRODUCCIÓN

En este análisis multidimensional se examinan la ciencia, las perspectivas de los consumidores, los riesgos y las consideraciones regulatorias concernientes a los saborizantes utilizados en la reducción del daño por tabaco, en específico en productos de nicotina para vapear (también llamados cigarrillos electrónicos o «sistemas electrónicos de dosificación de nicotina», SEDN). Estos términos se usarán de manera intercambiable en el presente análisis, pero siempre se referirán a la misma categoría de dispositivos.

Esta forma de reducción del daño es una de las oportunidades más emocionantes en los esfuerzos para evitar enfermedades y muertes prematuras relacionadas con el tabaco; tal oportunidad consiste en persuadir a los fumadores de cigarrillos que no pueden dejarlos a adoptar alternativas menos dañinas. La principal ventaja de los cigarrillos electrónicos es que semejan el acto y la experiencia de fumar. Si bien esto ha sido presentado como una desventaja que podría volver a normalizar el tabaquismo, en realidad para los fumadores es muy significativo sustituir la experiencia y el placer que reciben al fumar con otra experiencia similar a partir de otros productos.

En la actualidad, casi todos los productos para vapear contienen saborizantes, lo cual se hace con el fin de motivar a los fumadores adultos a consumir nicotina desde un líquido calentado por un vaporizador; hay diversos sabores disponibles para ofrecer una mejor experiencia de sabor a los usuarios. Los productos sin sabores añadidos prácticamente no tienen ningún sabor, ya que sus ingredientes principales —glicerol y propilenglicol— tienen un sabor dulce apenas perceptible.

La clave es que esto facilita el abandono del tabaquismo y, por lo tanto, evita enfermedades y salva vidas.

El profesor David Levy, un veterano investigador en control del tabaco de Estados Unidos, ha calculado que si todos los adultos fumadores de ese país se pasaran al consumo de productos para vapear, entre 2013 y 2060 se evitaría un abrumador total de 1.8 millones de muertes y se salvarían 38.9 millones de años vida.<sup>(11)</sup>

Desafortunadamente, varios gobiernos están considerando vetar los sabores en los SEDN, al parecer, para evitar la iniciación entre jóvenes. En este análisis se propugna el uso responsable y regulado de saborizantes con el fin de maximizar el potencial reductor de daños de los SEDN y su papel en el abandono del tabaquismo.

Permitir que haya prohibiciones orillará a los consumidores a usar falsificaciones, productos comercializados de forma ilícita o en el mercado negro, o de vuelta a los cigarrillos tradicionales.<sup>(6)</sup>

Ante semejante panorama, los legisladores deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios de los productos de nicotina para vapear saborizados<sup>(12)</sup> antes de considerar poner en marcha vetos a los saborizantes en dichos productos.

En 2021, pocos artículos revisados por pares han tenido mayor peso que la publicación hecha por 15 ex presidentes de la Sociedad para la Investigación en Nicotina y Productos del Tabaco (SRNT, por sus siglas en inglés), donde se dice: «Puesto que la evidencia indica que el uso de cigarrillos



electrónicos aumenta las posibilidades de dejar de fumar, muchos científicos —incluidos los autores de este ensayo— urgen a la comunidad de salud, los medios y los legisladores a sopesar con más cuidado el potencial que tienen los productos de vapeo para reducir la mortalidad adulta atribuible al tabaquismo.»<sup>(12)</sup>

Esto encontró eco en una carta<sup>(13)</sup> firmada por 100 científicos independientes reconocidos en todo el mundo, incluido yo, dirigida a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y sus estados miembros el día previo a la Conferencia de las Partes (COP) 9 en Ginebra, llevada a cabo del 8 al 13 de noviembre de 2021. El principal llamado que se hizo a los estados miembros fue a considerar que:

«Durante la última década, la innovación en el mercado del tabaco y la nicotina ha vuelto disponibles muchos productos de la nicotina que no requieren la combustión de la hoja del tabaco ni la inhalación de humo. Estos productos libres de humo engloban productos para vapear, las novedosas bolsas de nicotina para consumo oral, los productos de tabaco calentado y el tabaco sin humo con bajo nivel de nitrosamina. Los cigarrillos y otros productos de tabaco para fumar son responsables de la enorme mayoría de muertes ocasionadas por el consumo de tabaco en el mundo. Los productos de nicotina libres de humo ofrecen una vía prometedora para reducir los daños que surgen del tabaquismo. Existe evidencia convincente de que los productos libres de humo son mucho menos dañinos que los cigarrillos, y de que pueden sustituir el tabaquismo en el nivel individual y social.»<sup>(13)</sup>

#### **a. Por qué importan los sabores:**

##### **La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el control del tabaco**

La constitución de la OMS señala como uno de sus principios básicos que: *«El goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.»*<sup>(14)</sup>

En el mismo tono, el artículo 1 del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT)<sup>(15)</sup> —el acuerdo internacional pionero que se firmó en 2003— señala que *«control del tabaco comprende diversas estrategias de reducción de la oferta, la demanda y los daños con objeto de mejorar la salud de la población eliminando o reduciendo su consumo de productos de tabaco y su exposición al humo de tabaco»*.

Desde la década de 1960, cuando se emitieron los primeros informes del Royal College of Physicians en el Reino Unido<sup>(16)</sup> y la Oficina del Cirujano General en Estados Unidos<sup>(17)</sup> se ha establecido firmemente que fumar es un factor de riesgo grave evitable en una variedad de enfermedades, así como una adicción responsable de morbilidad y mortalidad significativas. La OMS informa que el 22.7 % de la población global mayor de 15 años de edad fumaba en 2015, lo que se traduce en aproximadamente 1 100 millones de personas.<sup>(18)</sup> Más preocupante aún, se espera que 1 000 millones de personas mueran de forma prematura por enfermedades relacionadas con fumar durante el siglo XXI. En Estados Unidos, se ha estimado que alrededor de 480 000 personas mueren cada año debido a enfermedades relacionadas con fumar, mientras que la tasa correspondiente en Europa se estima en 700 000.<sup>(19, 20)</sup>

La pesada carga para la salud, económica y social del tabaquismo ha derivado en intensos esfuerzos para regular los cigarrillos de tabaco, con el principal objetivo de minimizar la adicción, el atractivo y el consumo entre la población. Un esfuerzo que ha sido referente mundial es el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), establecido en 2005 y que cuenta con 168 países firmantes. El objetivo y la responsabilidad del CMCT fue brindar una orientación correcta y un plan estratégico para políticas que pudiesen implementarse de forma global. En ese contexto, en 2008 se creó MPOWER con los principios centrales de desarrollar políticas para evitar la iniciación del tabaquismo y fomentar su abandono, educar a las personas sobre los riesgos de fumar, prohibir el mercadeo y publicidad de productos del tabaco, e incrementar los impuestos como medida para desalentar el consumo.<sup>(21)</sup> Si bien estos esfuerzos fueron clave para reducir la prevalencia, el tabaquismo sigue siendo un problema de salud pública.

## **b. ¿Qué es la reducción del daño por tabaco (RDT)?**

En un principio, la reducción del daño se refería a las políticas, programas y prácticas que buscan atenuar los efectos de salud, sociales y legales negativos relacionados con el consumo de drogas, las políticas y las leyes sobre narcóticos.<sup>(22)</sup> La reducción del daño se fundamenta en la justicia y los derechos humanos; se enfoca en el cambio positivo y en trabajar con personas sin juzgarlas, coaccionarlas, discriminarlas ni exigirles que dejen de consumir drogas como condición para ayudarles. Algunas intervenciones características son el programa de intercambio de agujas y jeringas o la terapia de sustitución de opioides para consumidores de drogas por vía intravenosa. Tales medidas han sido respaldadas de manera activa por autoridades como la Organización Mundial de la Salud y la Cruz Roja, así como por varios países a través de sus legislaciones nacionales.<sup>(23, 24)</sup> Es sabido que estas medidas reducen el riesgo de enfermedades de transmisión sanguínea, como hepatitis y VIH, tienen costos razonables y resultan en una mejor calidad de vida.<sup>(25–27)</sup> Sin embargo, el concepto de reducción del daño tiene una perspectiva mucho más amplia y es aplicable incluso en actividades cotidianas. El uso de cascos y cinturones de seguridad es un ejemplo típico de medida de reducción del daño, puesto que no elimina el riesgo de lesiones o muerte en un accidente, pero sí lo reduce. Incluso la medicina podría considerarse como una ciencia de reducción del daño, ya que —salvo por algunas infecciones— la mayoría de las enfermedades solo son tratadas, pero no curadas. Esto significa que se aplican medidas terapéuticas para reducir los síntomas, las consecuencias, el declive en la calidad de vida y las limitaciones ocasionados por las enfermedades.

De manera similar al concepto general, la reducción del daño por tabaco se refiere a la reducción del daño asociado con el consumo de productos de tabaco combustible. Este fue concebido originalmente por el científico británico Michael A. H. Russell, quien en 1976 mencionó que «los fumadores fuman por la nicotina, pero mueren por el alquitrán».<sup>(28)</sup> Esta aseveración está íntimamente ligada con la distinción entre el potencial de dependencias de fumar, en el cual la nicotina desempeña un papel importante, y el daño ocasionado por fumar, el cual es surge principalmente de los productos de la combustión y otras toxinas presentes en las hojas de tabaco curadas.

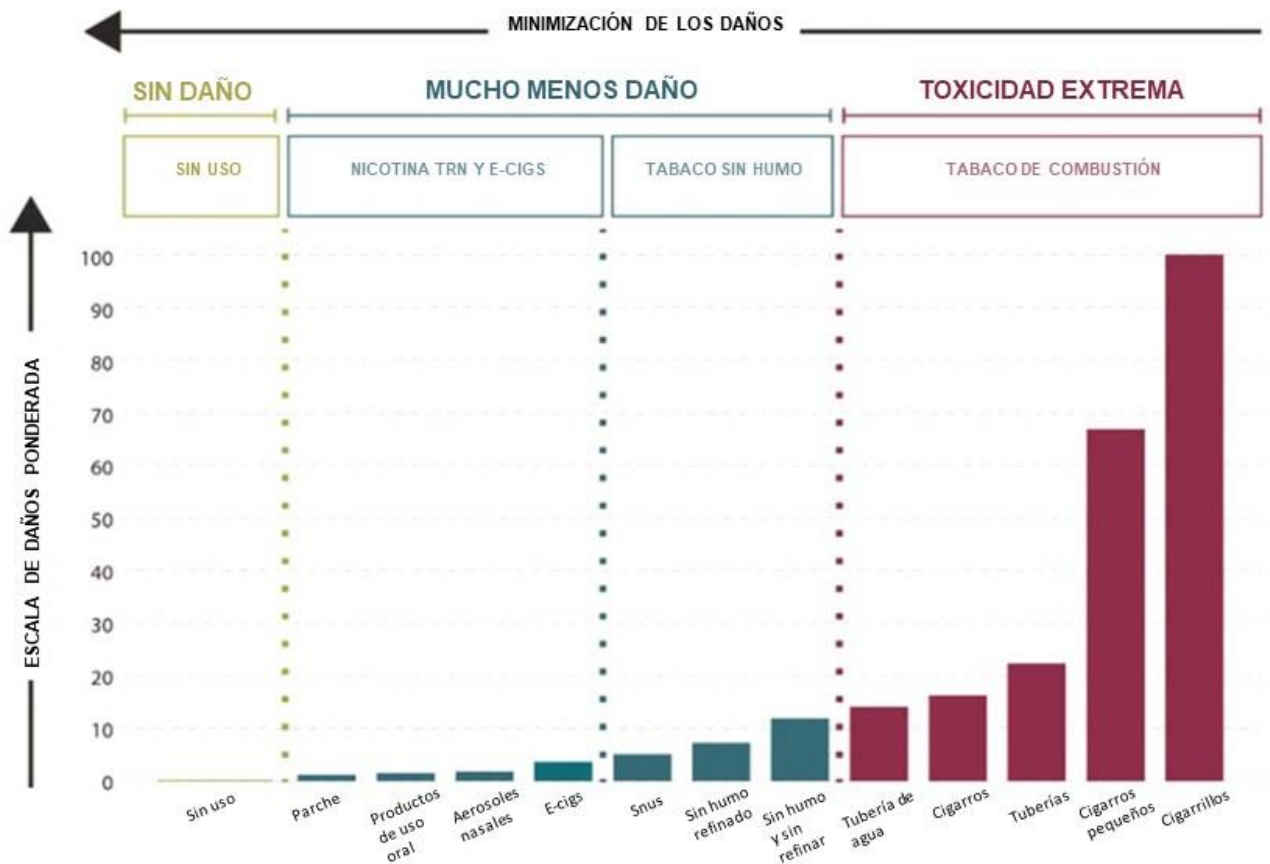


La necesidad de una reducción del daño por tabaco se vincula con la dificultad de dejar de fumar y con la eficacia y el atractivo limitados de las intervenciones para conseguirlo. Los medicamentos utilizados para dejar de fumar han estado disponibles durante muchos años; son relativamente seguros y eficientes en comparación con un placebo.<sup>(29–33)</sup> No obstante, su índice de éxito en el largo plazo es limitado. Un metaestudio sistemático sobre la efectividad de las terapias de reemplazo de la nicotina reveló que menos del 7 % de los fumadores seguían absteniéndose transcurrido 1 año.<sup>(34)</sup> Otros estudios sobre el consumo de estos medicamentos disponibles sin receta en el mundo real arrojan más dudas respecto a su efectividad en comparación con los intentos de dejar el tabaquismo sin ninguna ayuda.<sup>(35)</sup> Los productos farmacéuticos de la nicotina suelen dosificar esta de forma mucho más lenta en comparación con los cigarrillos. Además, no abordan el aspecto psicoconductual de la dependencia.<sup>(36–39)</sup> Aunque mejores que la nicotina farmacéutica, los medicamentos orales para dejar de fumar siguen teniendo un índice de éxito relativamente bajo.<sup>(40)</sup> En el uso clínico real, su eficiencia puede ser aun menor.<sup>(41)</sup> Añádase a lo anterior el hecho de que una proporción importante de los fumadores no desean recurrir a medicamentos o ayuda profesional para dejar de fumar. Como resultado, dejar de fumar sin ayuda sigue siendo el método más popular, aunque también el más ineficiente, para abandonar el tabaquismo.<sup>(42,43)</sup> Por lo tanto, la mayoría de los fumadores no pretende o no puede dejar de fumar con los métodos autorizados actualmente, mientras que otros desean seguir sintiendo los efectos «positivos» de fumar (en términos de la experiencia conductual y la ingesta de nicotina) y es poco probable que usen medicamentos que no les den el «placer» percibido al fumar.<sup>(44)</sup>

Una de las primeras sugerencias que se aplicaron a la estrategia de reducción del daño por tabaco fue el uso de productos de tabaco sin humo.<sup>(45,46)</sup> Un ejemplo característico de un país en el que dichos productos son populares, sobre todo entre hombres, es Suecia. Si bien el consumo de tabaco entre los hombres suecos no ha sido eliminado, la enorme mayoría de ellos usa snus en vez de fumar cigarrillos de tabaco. Aun así, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón y cualquier tipo de cáncer entre hombres suecos es la más baja de la Unión Europea.<sup>(46)</sup> Sin embargo, y a pesar de la aceptabilidad general de los principios de la reducción del daño en actividades cotidianas y entre consumidores de drogas por vía intravenosa, la reducción del daño por tabaco sigue siendo tema de controversia en la comunidad dedicada a la salud pública.<sup>(47–50)</sup>

A pesar de la controversia global sobre el valor de la reducción del daño por tabaco y los cigarrillos electrónicos, algunas organizaciones han dado un paso al frente para apoyar el uso de estos productos de la nicotina como parte de la solución al problema del tabaquismo. En los trascendentales informes de 2014 y 2016, Public Health England y el Royal College of Physicians (RCP)<sup>(2)</sup> estimaron que el riesgo para la salud debido a los cigarrillos electrónicos disponibles hoy en día difícilmente rebasa **el 5 % del daño producido por fumar tabaco.**

En otras palabras, los productos del tabaco y la nicotina pueden acomodarse a lo largo de un espectro de daño,<sup>(51)</sup> con los cigarrillos en un extremo y las bolsas de nicotina oral que no contienen tabaco en el otro. En medio están los productos de riesgo bajo libres de humo, tales como los productos de tabaco calentado, cigarrillos electrónicos y bolsas de tabaco sin humo (p. ej., el snus).



**Tabla 1:** Ilustración del espectro de minimización del daño propuesto por David Abrams et al. <sup>(51)</sup>

Desafortunadamente, parece haber un conflicto entre quienes desean promover los esfuerzos de reducción del daño por tabaco (RDT) como parte del control del tabaco y aquellos que desean suprimir por completo el tabaco y la nicotina, aunque esto último es innecesario. Cabe decir que la RDT se rige por los mismos principios que quienes desean suprimir el tabaco por completo: evitar o reducir los riesgos para la salud, enfermedades y muertes prematuras derivados del tabaco. En pocas palabras, salvar vidas.

En vista de los beneficios netos para la salud de sustituir los cigarrillos con cualquiera de estos otros productos, esta tendencia debería ser bien recibida y propugnada. Es tan simple como eso. Y los consumidores —en realidad, el público en general— deben recibir información sobre los riesgos relativos de los productos que contienen nicotina, así como sus beneficios.

### c. Papel de los SEDN/productos de nicotina para vapear en la reducción del daño por tabaco (RDT)

Los cigarrillos electrónicos, **también conocidos como productos de nicotina para vapear o sistemas electrónicos de dosificación de nicotina (SEDN)**, son dispositivos que consisten en una batería (a menudo recargable, de litio) y un contenedor de líquidos llamado «atomizador», en el que se almacena el líquido y se convierte en aerosol mediante calor generado por una corriente eléctrica aplicada a una resistencia. La resistencia es un alambre enrollado alrededor de una mecha, la cual suele ser de algodón. Los ingredientes principales del líquido son glicerol, propilenglicol,





saborizantes y nicotina, aunque también existen líquidos sin nicotina. Hay distintos tipos de dispositivos disponibles, desde los de primera generación —similares a cigarrillos tradicionales de tabaco en tamaño y forma— hasta otros más complejos con baterías de litio de mayor capacidad, ajustes electrónicos de alimentación y atomizadores que pueden recargarse con líquido y tienen un flujo ajustable.<sup>(52)</sup> Aunque contienen nicotina, que se extrae de las hojas del tabaco, los cigarrillos electrónicos son en realidad productos sin tabaco, ya que no contienen tabaco curado.

Los cigarrillos electrónicos han ido ganando popularidad, en especial durante la última década. Se inventaron en 2004, pero su familiaridad y utilización han aumentado sobre todo durante los últimos 10-12 años.<sup>(53-58)</sup> Tan solo en Estados Unidos, su valor de ventas se incrementó de 20 millones de dólares en 2009 a más de 1 000 millones de dólares en 2013.<sup>(59)</sup> En Europa, alrededor de 48.5 millones de habitantes reportaron haber usado cigarrillos electrónicos en 2014, y 7.5 millones informaron ser usuarios actualmente.<sup>(42)</sup> En Estados Unidos, unos 10.9 millones de adultos eran usuarios activos de cigarrillos electrónicos en 2019, en comparación con 40.8 millones que consumían algún producto de tabaco combustible.<sup>(60)</sup>

El incremento exponencial en el conocimiento y uso de cigarrillos electrónicos ha generado preocupaciones importantes en torno a su impacto en la salud pública. Algunas personas consideran que los cigarrillos electrónicos podrían complementar otras medidas de control del tabaco al ayudar a más fumadores a dejarlo, y con ello acelerar el decremento del tabaquismo. Esto resultaría en un beneficio neto de salud pública.<sup>(61-63)</sup> Otros consideran que los cigarrillos electrónicos podrían poner en riesgo el progreso logrado en décadas recientes, al renormalizar el acto de fumar y hacerlo socialmente aceptable.<sup>(64-66)</sup>

Entender el impacto de los cigarrillos electrónicos en la salud pública es una tarea compleja y difícil. Estos productos pueden tener efectos tanto benéficos como adversos en la salud, según varios factores que incluyen las características de los productos, su atractivo y los patrones de consumo en subgrupos demográficos.

El perfil seguridad/riesgo de los cigarrillos electrónicos es fundamental para la evaluación de su impacto en la salud pública. Los cigarrillos de tabaco emiten varios compuestos tóxicos y carcinógenos, muchos de los cuales son producto de la combustión. Fumar es un factor de riesgo de varias enfermedades, sobre todo en los sistemas cardiovascular y respiratorio, así como de cáncer en los pulmones y otros órganos. En comparación con los no fumadores, los fumadores tienen un mayor riesgo de muerte por motivos cardiovasculares. En el rango de 50 años de edad o menos, los fumadores tienen 4 veces más riesgo de presentar un infarto al miocardio en comparación con no fumadores de la misma edad.<sup>(67)</sup> El riesgo de infarto al miocardio parece estar asociado con la antigüedad del hábito de fumar como con el consumo de cigarrillos.<sup>(68)</sup> Por su parte, el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumenta de 3 a 5 veces.<sup>(69)</sup> Fumar es también la principal causa de muertes por cáncer de pulmón.<sup>(70,71)</sup> Cabe destacar que el abandono del tabaquismo puede contribuir a la disminución del riesgo de desarrollar enfermedades en el futuro o a detener el progreso de la enfermedad.<sup>(72-74)</sup> Sin embargo, pueden pasar varios años para que el riesgo de enfermedad en ex fumadores se aproxime al riesgo en quienes nunca han fumado.<sup>(75-78)</sup> Por lo tanto, la evaluación del riesgo relativo de los cigarrillos electrónicos comparado con el de los

cigarrillos de tabaco es importante si se pretende utilizar los cigarrillos electrónicos como sustitutos como parte de una estrategia de reducción del daño por tabaco. Esto puede ser relevante incluso para la prevención secundaria, ya que el abandono del tabaquismo mejora el diagnóstico. No obstante, hay muchos fumadores que no dejan el hábito incluso después de haber desarrollado una enfermedad relacionada con el tabaquismo.<sup>(79,80)</sup> Además, el perfil absoluto seguridad/riesgo de los cigarrillos electrónicos es importante para determinar tanto el riesgo residual para los fumadores que dejan el tabaquismo usando cigarrillos electrónicos —en comparación con quienes no usan ningún sustituto— como el riesgo para aquellas personas que se inician en el consumo de cigarrillos electrónicos sin haber fumado antes.

Un segundo factor que debe examinarse es el efecto de los cigarrillos electrónicos en los hábitos de fumar y el consumo de cigarrillos. Los cigarrillos electrónicos podrían tener un papel como sustitutos del tabaquismo para quienes no pueden o no quieren dejarlo por sí mismos ni con medicamentos para dejar de fumar y apoyo psicológico. Por lo tanto, su impacto en la salud pública está directamente relacionado con su efectividad al fomentar el abandono del tabaquismo. La reducción del tabaquismo podría resultar en un cierto beneficio, aunque es esperable que este sea menor que la abstinencia total. Muchos estudios sugieren que existe una relación de dosis-respuesta en el riesgo de enfermedad, así como en la mortalidad por cualquier causa, y la duración del tabaquismo y consumo del tabaco.<sup>(68,81,82)</sup> Sin embargo, aún no es claro cómo incide la reducción del consumo de cigarrillos en el riesgo de enfermedad.<sup>(83–86)</sup> Hay una correlación inconsistente entre el consumo reducido y la exposición a toxinas reducida, lo cual dificulta cuantificar el nivel de reducción del riesgo. Así pues, la abstinencia total del consumo de cualquier producto de tabaco combustible debería ser el objetivo de todos los usuarios de cigarrillos electrónicos.

Un factor adicional que debe ser examinado es el atractivo, la popularidad, la prevalencia y los patrones de consumo de cigarrillos electrónicos de acuerdo con la condición de fumador. El consumo de cigarrillos electrónicos implica la inhalación de un aerosol que puede contener nicotina, con un acto que semeja mucho el acto de fumar. Por ello, existe un potencial de dependencia, en particular si se adopta un uso sostenido y de largo plazo entre personas que nunca habían fumado. Esto resultaría en un riesgo adicional para la salud. Entonces, debe prestarse especial atención a la condición de fumador previa de los usuarios de cigarrillos electrónicos, es decir, el período antes de empezar a consumir cigarrillos electrónicos. Una preocupación adicional es la iniciación entre adolescentes. Es bien sabido que la adopción del tabaquismo en la adolescencia augura un hábito regular y sostenido.<sup>(87–92)</sup> Los adolescentes parecen estar más inclinados a probar cosas nuevas y adoptar comportamientos riesgosos. Por ende, podrían sentirse atraídos hacia los cigarrillos electrónicos para experimentar por pura curiosidad. Sin embargo, también podrían «distraerse» del consumo de cigarrillos de tabaco. Deben examinarse ambos aspectos. Otra posibilidad es que los cigarrillos electrónicos actúen como puerta de entrada al tabaquismo, es decir, faciliten la posterior iniciación en este hábito. Esto significa que las personas que nunca fumaron ni habrían comenzado a fumar de no ser por la existencia de cigarrillos electrónicos se vuelvan adictas al consumo sostenido de cigarrillos electrónicos y, con el tiempo, fumadores de cigarrillos tradicionales. Por último, es de igual importancia examinar la aceptabilidad y el atractivo de los cigarrillos electrónicos entre la

población fumadora. Las ayudas en el abandono del tabaquismo deben ser seguras, pero también atractivas y satisfactorias para los fumadores. Un ejemplo característico que muestra la importancia de la popularidad de un producto es el consumo de snus entre hombres de Suecia. Ramström et al. analizaron datos agregados de 2003 a 2011 y encontraron que 30.8 % de los hombres suecos consumían tabaco todos los días; 20.2 % consumían snus, y 12.3 %, cigarrillos de tabaco.<sup>(93)</sup> La mayoría de los consumidores de snus eran no fumadores, y se encontró que el snus era la ayuda para dejar de fumar más popular. La peculiaridad de que el snus sea el producto del tabaco predominante entre los hombres suecos quizá sea la razón de los bajos índices de muerte por cáncer y enfermedad cardiovascular en ese país.<sup>(46)</sup>

Los anteriores son los principales retos y áreas de investigación que deben examinarse para determinar el impacto de los cigarrillos electrónicos en la salud pública. En la **tabla 2** se presenta un resumen de tales retos. Se ha sugerido una fórmula simplificada para medir el impacto de los cigarrillos electrónicos en la salud pública:<sup>(94)</sup>

$$\text{Impacto en salud pública}_{CE} = (\text{riesgo}_{FM-CE} \times \text{abandono del tabaquismo}) - (\text{riesgo}_{CE} \times \text{uso entre no fumadores}) - (\text{riesgo}_{FM} \times \text{iniciación en tabaquismo})$$

donde CE: cigarrillo electrónico; FM: fumar; FM-CE: diferencia de riesgo entre fumar y usar cigarrillos electrónicos; riesgo<sub>FM</sub>: iniciación en el tabaquismo debida a cigarrillos electrónicos (efecto «puerta de entrada» al tabaquismo).

La fórmula sugiere que la aceptabilidad y el atractivo para los fumadores —que llevan al abandono o la reducción del tabaquismo— y para los no fumadores son factores determinantes de los efectos que tienen estos productos en la salud general de la población.

**Tabla 2:** Factores del impacto de los cigarrillos electrónicos en la salud pública

Factor	Detalles
Riesgo del producto	Es necesario determinar el perfil seguridad/riesgo de los cigarrillos electrónicos, tanto en relación con el tabaquismo como en términos absolutos. Esta información será útil para los fumadores con respecto al riesgo relativo y residual de transitar al consumo de cigarrillos electrónicos, y definirá el riesgo para quienes nunca han fumado y comienzan a usar cigarrillos electrónicos.
Eficiencia en el abandono y la reducción del tabaquismo	Debe determinarse, mediante estudios, la eficiencia al fomentar el abandono del tabaquismo en el mundo real, así como cualquier posible consecuencia no prevista, como retrasar o entorpecer el abandono del tabaquismo.
Atractivo y popularidad en distintos subgrupos demográficos	Idealmente, los cigarrillos electrónicos solo deben ser usados por fumadores activos y ex fumadores como sustituto del tabaco. Debe vigilarse su popularidad entre adultos que nunca habían fumado. Además, es importante dar seguimiento al uso entre adolescentes para determinar si actúan como puerta de entrada al tabaco o más bien como elemento «disuasorio» y, con ello, evitan la adopción del tabaquismo.

## 3. SABORIZANTES UTILIZADOS EN LA RDT

### a. Saborizantes en los SEDN/productos de nicotina para vapear: lo básico

Los saborizantes son importantes en los líquidos de cigarrillos electrónicos, ya que sin aditivos estos no presentan ningún sabor. Una encuesta en línea arrojó que solo el 1 % de los usuarios consumían líquidos sin saborizantes.<sup>(95)</sup> En otra encuesta, se encontró que los usuarios consumían diversos tipos de sabores con regularidad, y cambiaban de sabor de un día a otro o incluso en el mismo día.<sup>(96)</sup> Como es de esperarse, los sabores a tabaco parecen ser los más populares en la iniciación del consumo de cigarrillos electrónicos. Sin embargo, con el tiempo había una transición a otros sabores, y los frutales se volvían al fin y al cabo los más frecuentes. Se encontró que los sabores desempeñan un papel importante en el esfuerzo de los fumadores para reducir o abandonar el tabaquismo. El abandono del tabaquismo se asoció de forma independiente con una serie de sabores distintos utilizados con regularidad. Estudios más recientes han mostrado que un segmento importante de los fumadores comienzan a usar cigarrillos electrónicos con sabores distintos del tabaco, y que posteriormente dejan de fumar.<sup>(97,98)</sup>

Hay tres tipos de saborizantes principales que se usan en los productos alimentarios. Los saborizantes naturales se obtienen de materias primas vegetales o animales. Las sustancias saborizantes idénticas a las naturales son compuestos naturales producidos de forma sintética. Los saborizantes artificiales son compuestos que no existen en la naturaleza. La Asociación de Productores de Saborizantes y Extractos (FEMA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos lanzó en 1959 un programa que revisa la seguridad de las sustancias saborizantes.<sup>(99)</sup> El programa FEMA GRAS se ha convertido en la iniciativa más antigua y ampliamente reconocida de su tipo; actualmente existen criterios específicos para otorgar la clasificación de GRAS a determinado compuesto.<sup>(100,101)</sup>

En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) es el principal organismo regulador de productos y aditivos alimentarios.<sup>(102)</sup> En Europa, es la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) la que se encarga de tales regulaciones. En 1996, el Reglamento (EC) No 2232/96 estableció el procedimiento para la evaluación de la seguridad de sustancias saborizantes,<sup>(103)</sup> y en 2010 la EFSA emitió lineamientos adicionales.<sup>(104)</sup>

En el mercado de cigarrillos electrónicos hay disponibles más de 7000 sabores distintos.<sup>(105)</sup> Aunque están aprobados para el uso en alimentos, esto solo se refiere a la ingestión. La FEMA ha aclarado esto en una declaración de 2013, la cual fue actualizada en 2016.<sup>(106)</sup> La inhalación a través del uso de cigarrillos electrónicos resulta en una exposición de los pulmones a los químicos saborizantes en aerosol. Además, el aerosol se absorbe rápidamente y no pasa por el hígado. Existen preocupaciones con respecto a que algunas sustancias saborizantes podrían perjudicar la salud respiratoria de personas que trabajan en instalaciones de producción.<sup>(107)</sup> Esto se refiere a la exposición ocupacional, que suele significar 8 horas continuas cada día, mientras que el uso de cigarrillos electrónicos es de carácter intermitente. Es debatible que puedan aplicarse límites de exposición ocupacional a la exposición de los consumidores.<sup>(108)</sup> Sin embargo, al mismo tiempo debe enfatizarse que los

fumadores están expuestos a las toxinas del humo del cigarrillo; por tanto, puede ser una estrategia razonable dejarse guiar por los lineamientos de exposición ocupacional en la evaluación del riesgo de los cigarrillos electrónicos si estos se usarán como productos para la reducción del daño, en especial si no hay otros datos disponibles.<sup>(108)</sup>

Se requieren muchos años de investigación para estudiar los efectos de todos los compuestos saborizantes que se inhalan, con atención especial sobre los efectos de la exposición en el tracto respiratorio superior e inferior. Al mismo tiempo, los saborizantes son esenciales para la aceptación y el atractivo de los cigarrillos electrónicos cuando se usan como sustitutos del tabaco fumado.<sup>(96)</sup> Las restricciones al uso de saborizantes reducirían la aceptación de los cigarrillos electrónicos por parte de los fumadores. En 2014, la UE introdujo su legislación relativa a los cigarrillos electrónicos, en la cual no se establecen restricciones a los sabores pero se permite que los estados miembros adopten reglas distintas.<sup>(109)</sup> Cabe destacar que solo deben usarse ingredientes de alta pureza, y hay flexibilidad para retirar del mercado productos que puedan presentar riesgos para la salud.

## **b. Uso actual de saborizantes en SEDN/productos modernos de nicotina para vapear**

Después de hacer una revisión básica de más de 600 artículos dedicados a los sabores que se utilizan en la RDT, estas son algunas observaciones que se elaborarán con mayor detalle en futuras publicaciones:

### *(i) Número de líquidos para vapear saborizados:*

Cada mercado grande parece tener más de 10 000 líquidos saborizados a la venta. Las encuestas muestran que en 2017 se vendieron 15 586 distintos líquidos de vapeo saborizados en Estados Unidos (fuente: encuesta de Internet), 32 407 en el Reino Unido (fuente: presentaciones reglamentarias) y 19 266 en los Países Bajos (fuente: presentaciones reglamentarias).

Estos números pueden estar influidos o alterados hasta cierto punto por varios factores, entre ellos la introducción de la Directiva sobre los Productos del Tabaco (DPT) en la UE en 2016, y más recientemente los procedimientos de autorización previa al mercado de la FDA. Los números anteriores también incluyen casos del mismo sabor pero con distintas concentraciones de nicotina. Asimismo, los datos del Reino Unido y los Países Bajos corresponden a todos los líquidos de vapeo, incluidos los que no tienen sabor (una categoría relativamente más pequeña). No obstante, a pesar de estos factores, el número de líquidos de vapeo saborizados que se venden en cada país es muy grande.

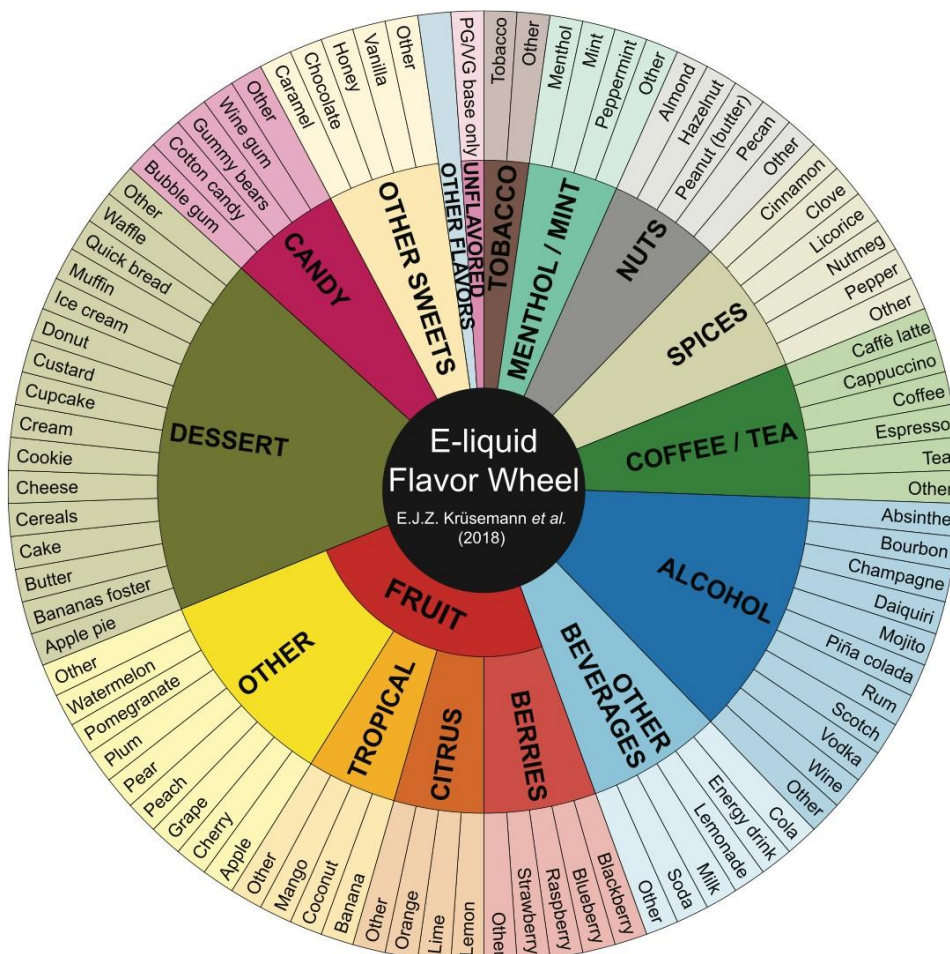
Los números de productos saborizados por marca/fabricante difieren de forma significativa, en virtud sobre todo del tipo de organización. En Estados Unidos (2017), las compañías tabacaleras vendieron un promedio de 20.7 sabores; las fuentes de Internet ofrecieron un promedio de 56.3 a la venta, y las tiendas especializadas en vapeo ofrecieron un promedio de 137.5 sabores.

(ii) *Tipos de líquidos para vapear saborizados que se vendieron:*

Los nombres de los líquidos para vapeo son sumamente diversos, y van desde los explícitos (p. ej., «tabaco», «cereza») hasta los muy descriptivos/abstractos (p. ej., «Pursuit of Sadness», «Mad Murdock's Radiator Fluid»). Esto ha llevado a los científicos de la salud pública a generar formas de entender y clasificar los líquidos para vapeo saborizados. Se identificaron dos principales iniciativas en esta área que brindan reglas y clasificaciones internas consistentes:

Yingst *et al.*<sup>(110)</sup> se enfocaron en un sistema jerárquico en concordancia con las definiciones sociales de Estados Unidos, con énfasis en categorías tales como golosina, postre/dulce, alcohol, tabaco y una aparente estrategia para minimizar los números de sabores clasificados como tabaco o mentol a fin de alinear las categorías de líquidos para vapeo con las prohibiciones a los cigarrillos de tabaco saborizado en Estados Unidos.

Krüsemann *et al.* elaboraron un marco más descriptivo, no jerárquico para los líquidos de vapeo, «la rueda del sabor»,<sup>(111)</sup> en concordancia con los enfoques de categorización de otras industrias de consumibles. La rueda del sabor resultante (véase abajo) contiene 13 categorías principales y 90 subcategorías. Las categorías de tabaco y menta resultan subconjuntos pequeños en toda la rueda. También se presentó un conjunto de reglas de categorización explícitas.



**Tabla 3:** Rueda del sabor de los líquidos para vapeo (E. J. Z. Krüsemann *et al.*)

*(iii) Los líquidos para vapeo más populares:*

Muchos artículos publicados describen las preferencias/ventas relativas de distintos líquidos saborizados para vapeo. No es correcto comparar los hallazgos de dichos estudios, ya que utilizan estrategias de categorización distintas.

Hay ciertos indicadores de cambios en las preferencias con el paso del tiempo, y hasta cierto punto, también con la edad y la ubicación. Sin embargo, si se usa la rueda del sabor de Krusserman *et al*, los principales líquidos de vapeo saborizados a la venta en los Países Bajos en 2017 fueron fruta (34 %), tabaco (16 %), postre (10 %) y menta (8 %).<sup>(111)</sup> En este estudio también hubo evidencia de que el porcentaje de líquidos para vapear con altas concentraciones de nicotina (18 mg/ml) fue el mayor dentro de la categoría no saborizada (40 %).<sup>(111)</sup> En encuestas recientes a los consumidores del Reino Unido se obtuvieron conclusiones similares.

*(iv) ¿De qué se componen los líquidos para vapear saborizados?*

La mayor parte de un líquido de vapeo consiste en los humectantes glicerol vegetal (GV) y propilenglicol (PG), agua y el compuesto de nicotina que constituye la recompensa. Los demás compuestos presentes en líquidos de vapeo son los saborizantes. Estos pueden ser compuestos saborizantes artificiales, extractos naturales —de frutas o plantas— o compuestos naturales producidos de forma artificial («sustancias saborizantes idénticas a las naturales»).



## 4. EL ABANDONO DEL TABAQUISMO Y LOS SABORES

### a. El vínculo clave entre los SEDN (principalmente saborizados)/productos de nicotina para vapear y el abandono del tabaquismo

**Dato clave: Las terapias de reemplazo de la nicotina (TRN) forman parte de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud**

Las encuestas transversales hechas a usuarios de cigarrillos electrónicos (en su mayoría con saborizantes) sugieren que la principal motivación para usarlos es reducir o dejar el tabaquismo.<sup>(95,96,112,113)</sup> Sin embargo, las muestras del estudio no son representativas de la población general. En dos estudios aplicados a clientes de tiendas especializadas en vapeo se encontró que más del 65 % de los usuarios de cigarrillos electrónicos habían dejado de fumar por completo.<sup>(114,115)</sup> Es importante notar que la condición de fumador se evaluó en ambos estudios midiendo el monóxido de carbono exhalado. En pruebas aleatorias controladas se encontraron efectos modestos sobre el abandono del tabaquismo a raíz de los dispositivos de primera generación, y resultados un tanto mejores para los dispositivos de generaciones más recientes.<sup>(116–118)</sup> No obstante, los productos que se usaron en algunos de estos estudios eran obsoletos y ya no se encontraban en el mercado en el momento de realización y publicación.<sup>(117,118)</sup> Dos pruebas aleatorias controladas más recientes muestran claramente que los cigarrillos electrónicos fueron más eficientes que las TRN.<sup>(3,119)</sup> Algunos estudios de grupo han mostrado que los cigarrillos electrónicos incrementan las posibilidades de abandonar el tabaquismo, mientras que otros no arrujan ningún beneficio.<sup>(120–125)</sup> Sin embargo, muchos estudios estuvieron bajo algún fuerte sesgo, sobre todo la incapacidad de examinar si los participantes estaban motivados para dejar de fumar y usaban los cigarrillos electrónicos para ello, y falta de claridad en la diferenciación de los participantes de acuerdo con la frecuencia de su uso de cigarrillos electrónicos. En algunos se presentó un sesgo desde el inicio, pues muchos participantes fueron reclutados cuando ya habían fracasado en dejar de fumar con el uso de cigarrillos electrónicos.<sup>(121,123)</sup> Varios metaanálisis también han producido resultados inconsistentes.<sup>(126–130)</sup> No obstante, en un informe actualizado de Cochrane se analizan 50 estudios y se concluye que hay evidencia moderada-certera de que los cigarrillos electrónicos con nicotina incrementan las tasas de abandono del tabaquismo en comparación con los cigarrillos electrónicos sin nicotina y las TRN.<sup>(131)</sup> Un análisis reciente del Eurobarómetro 2017 señala que, en comparación con personas que nunca han usado cigarrillos electrónicos, el uso diario se asoció con probabilidades 5 veces mayores de ser un ex fumador durante  $\leq 2$  años (índice de prevalencia ajustado: 4.96, 95 % CI 3.57 a 6.90) y probabilidades 3 veces mayores de ser un ex fumador durante 3-5 años (índice de prevalencia ajustado: 3.20, 95 % CI 2.10 a 4.87).<sup>(132)</sup> Incluso el uso anterior de cigarrillos electrónicos se asoció con mayores probabilidades de ser un ex fumador de  $\leq 2$  años en comparación con nunca haber consumido; se informó también que el uso de cigarrillos electrónicos actual estaba fuertemente asociado con el abandono reciente del tabaquismo ( $\leq 12$  meses y 13-36 meses; OR 6.12 y 6.28, respectivamente). Para el actual uso diario de cigarrillos electrónicos, la asociación fue aun más fuerte — OR: 10.41 por ser un ex fumador durante  $\leq 12$  meses y OR: 11.18 por ser un ex fumador durante 13-36 meses).<sup>(133)</sup>





Los problemas inherentes a los estudios de grupo y las limitaciones de las pruebas clínicas aleatorias —principalmente el largo proceso de planificación de la prueba, selección de participantes, implementación y análisis,<sup>(134)</sup> así como el uso de un solo producto en comparación con un placebo— generan dudas con respecto a su aplicabilidad a los cigarrillos electrónicos. El uso de cigarrillos electrónicos como sustitutos del tabaquismo representa un cambio conductual, y la selección de productos se basa en la propia referencia.<sup>(44)</sup> Aunque las pruebas aleatorias controladas son valiosas para evaluar la eficacia de los cigarrillos electrónicos en el abandono del tabaquismo, su metodología debe ajustarse para permitir una selección de productos diferentes y ser flexible en el uso de distintos productos (es decir, sabores) durante la prueba.

A partir de los estudios de población, puede derivarse evidencia indirecta sobre la relación entre el uso de cigarrillos electrónicos y los cambios en la condición de fumador. El número de usuarios de cigarrillos electrónicos en el Reino Unido ha crecido de 700 000 en 2013 a 3.2 millones en 2020.<sup>(135)</sup> La mayoría de los usuarios eran ex fumadores, y el principal motivo del uso fue dejar de fumar y evitar la recaída. En la Unión Europea, hasta 2014 aproximadamente 6.1 millones de fumadores informaron haber dejado de fumar con ayuda de cigarrillos electrónicos.<sup>(42)</sup> Quienes usan cigarrillos electrónicos todos los días fueron más propensos a ser ex fumadores que los usuarios que lo habían hecho alguna vez,<sup>(31,136)</sup> lo cual muestra la importancia de abordar el uso regular. Un estudio del mundo real sobre la eficiencia de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar arrojó que con estos hay 60 % mayor probabilidad de dejar el tabaquismo que con TRN de venta libre.<sup>(137)</sup> Obviamente, tales estudios tienen limitaciones importantes, incluido el desconocimiento de la asociación y causalidad temporal, un sesgo de autoexaminación y una evaluación subjetiva de la condición de fumador y de la duración del abandono del tabaquismo.

## **b. El papel de la terapia medicinal de reemplazo de la nicotina (TRN) (saborizada) en el abandono del tabaquismo**

Existen algunas preguntas clave al examinar el papel de la terapia medicinal de reemplazo de la nicotina (TRN) en el abandono del tabaquismo:

- (i) *¿Qué formulaciones de la TRN se encuentran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS?*
- (ii) *De las formulaciones de TRN aprobadas por la OMS, ¿qué porcentaje de los medicamentos consumidos en el mundo están saborizados?*
- (iii) *¿Hay evidencia que demuestre que los fumadores tienen más posibilidades de dejarlo con la ayuda de TRN saborizada?*
- (iv) *¿La TRN saborizada presenta una mayor propensión al abuso que la TRN no saborizada?*

(i) *Lista de medicamentos esenciales de la OMS*

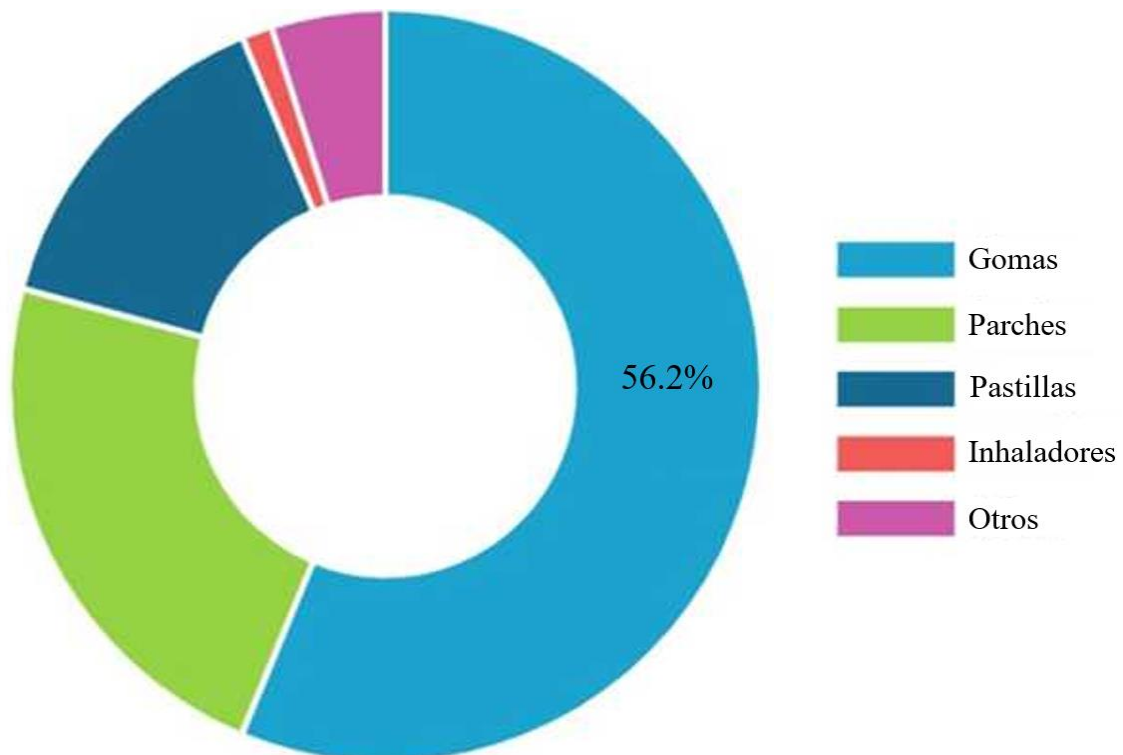
**Tabla 4:** Fragmento de la lista de medicamentos esenciales de la OMS 2021<sup>(138)</sup>

24.5 Medicamentos para desórdenes debidos al abuso de sustancias psicoactivas	
bupropión	Tableta (liberación prolongada): 150 mg (clorhidrato)
terapia de reemplazo de la nicotina (TRN)	Goma de mascar: 2 mg; 4 mg (como polacrilex). Parche transdérmico: 5 mg a 30 mg/16 h; 7 mg a 21 mg/24 h.
vareniclina	Tableta: 0.5 mg, 1 mg

Nótese que la goma de mascar y los parches de nicotina se incluyen como medicamentos esenciales, pero no los sistemas electrónicos de dosificación de nicotina (SEDN) ni las formulaciones de bolsas de nicotina oral. Esto resulta particularmente interesante ante los resultados de una prueba aleatoria controlada realizada en 2019 por Hajek et al., en la que se encontró que, en una muestra de 886 participantes, aquellos asignados aleatoriamente al grupo de cigarrillos electrónicos fueron 1.83 veces más propensos a dejar de fumar que aquellos en el grupo de TRN (quienes podían elegir entre una o más opciones: parche, goma de mascar, pastillas, aerosol nasal, inhalador, aerosol bucal, tira bucal y microtabletas).<sup>(3)</sup>

(ii) *TRN saborizada*

La cuota de mercado global de cada tipo de TRN en 2020 fue la siguiente:<sup>(2)</sup>



**Tabla 5:** Cuota de mercado global de las terapias de reemplazo de la nicotina, por tipo, 2020

Con el 56.2 % de la cuota de mercado global, la goma de mascar de nicotina es la forma más usada de TRN. Es difícil encontrar datos de acceso público en los que se clasifique el mercado de las TRN por sabores. Sin embargo, hay una gran diversidad de saborizantes disponibles: menta (muchas variaciones de ella), fruta, canela, sin sabor, etc.

*(iii) ¿Es más probable que los fumadores dejen el tabaquismo con TRN saborizadas?*

Después de una revisión básica, no ha habido pruebas aleatorias controladas (PAC) que comparen directamente la aceptabilidad y eficacia de las TRN saborizadas y no saborizadas (gomas de mascar, pastillas y aerosoles). Hubo, no obstante, una PAC en Alemania en la que se compararon sabores nuevos con otros anteriores. En 2011, Von Mulzer et al. compararon la aceptación entre los consumidores de dos nuevas gommas de mascar de nicotina saborizadas con gommas de mascar anteriores.<sup>(140)</sup> En un grupo, una nueva goma con sabor a fruta (A) se comparó con un sabor existente (B). El porcentaje de los participantes que calificó el sabor A como «simplemente bien» fue significativamente mayor que con el sabor B. De igual forma, en otro grupo, una nueva goma con sabor a menta (N) se comparó con sabores a menta existentes (M y Q). Con respecto a la percepción de los consumidores sobre cuál goma de mascar tiene más posibilidades de ayudarles a dejar de fumar, un número «significativamente mayor» de participantes expresaron una mayor confianza en el nuevo sabor N que en los sabores M y Q anteriores.

Aunque es poca la evidencia a partir de pruebas en las que se comparen TRN saborizadas con no saborizadas, debe tenerse en cuenta que los sabores se usan para hacerlas más atractivas a los fumadores adultos, y por lo tanto, más eficaces en ayudarles a dejar el tabaquismo.<sup>(141)</sup> Por lo tanto, el mismo razonamiento debe aplicarse sin duda a los SEDN y a la nicotina oral, que actualmente no son bien vistos por la OMS.

Además, para poner sobre la mesa un estudio de Posner et al. de 2021, se entrevistó a 2159 adultos jóvenes de los Estados Unidos con respecto al impacto de las restricciones a las ventas de productos saborizados para cigarrillos electrónicos. Si solo se restringieran los sabores de tabaco, 33.2 % de los usuarios de cigarrillos electrónicos señalaron la probabilidad (muy probable, algo probable) de recaer en el consumo de cigarrillos. Si se prohibieran por completo los cigarrillos electrónicos, el 39 % señaló que volverían a fumar.<sup>(142)</sup>

*(iv) ¿Los productos de nicotina saborizados (libres de humo) generan una mayor propensión al abuso que los productos de nicotina no saborizados (libres de humo)?*

En 2020, Goldensen et al. evaluaron la propensión al abuso del sistema JUUL en cuatro sabores (tabaco Virginia, mango, menta y crema) en comparación con los cigarrillos combustibles, la goma de mascar de nicotina (menta) y un cigarrillo electrónico comparador (VUSE Solo, sabor tabaco).<sup>(143)</sup> En una muestra de 66 fumadores adultos, se comparó la farmacocinética de la nicotina para todos los productos mencionados en condiciones controladas.



Los cigarrillos combustibles obtuvieron los resultados más altos en:

- Nivel máximo de nicotina en plasma
- Índice de elevación de nicotina en plasma
- Exposición total a la nicotina
- Gusto y satisfacción subjetivos

Sin embargo, el sistema JUUL y el SEDN (cigarrillo electrónico) comparador (Vuse) fueron los más altos en todos los parámetros anteriores en comparación con la goma de mascar de nicotina. Como observación, los sabores menta y mango se calificaron como más satisfactorios que tabaco Virginia y crema. Los autores del estudio concluyeron que el gusto por el producto y la satisfacción fueron más altos en el grupo que usó el SEDN (cigarrillo electrónico) que en el grupo que usó goma de mascar de nicotina, pero que esta generó una mayor propensión al abuso debido a la mayor exposición a la nicotina. No obstante, se mostró que el SEDN proporcionada suficiente nicotina como para apoyar en la sustitución de cigarrillos combustibles entre fumadores adultos.<sup>(143)</sup>



## 5. DIMENSIÓN CIENTÍFICA DE LOS SABORES USADOS EN SEDN/PRODUCTOS DE NICOTINA PARA VAPEAR

Al examinar las bases científicas para el uso de saborizantes, es fundamental considerar en primer lugar la ciencia en que se apoyan otros elementos de los productos de nicotina para vapear y su impacto en la salud individual y de la población. Es un hecho indiscutible que, en el largo plazo, fumar ocasiona enfermedades. Por lo tanto, se requiere un seguimiento epidemiológico de largo plazo para determinar los efectos clínicos de los cigarrillos electrónicos y el cambio en el riesgo de enfermedad en comparación con fumar. Además, sería necesario considerar el historial de tabaquismo de los usuarios de cigarrillos electrónicos. Puesto que los cigarrillos electrónicos solo han gozado de una amplia disponibilidad desde hacer 10-12 años, no es de sorprender que los estudios epidemiológicos de largo plazo sean escasos. Aun así, existe una amplia investigación preclínica que examina el perfil químico y toxicológico de estos productos.

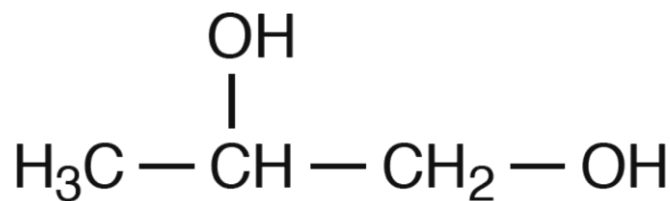
### a. Química de los SEDN/productos de nicotina para vapear

El humo de los cigarrillos de tabaco contiene miles de sustancias químicas, muchas de las cuales tienen un reconocido potencial tóxico y carcinógeno.<sup>(144–146)</sup> Muchos de estos compuestos son productos de la combustión, pero algunos también están presentes en el tabaco, en especial el tabaco curado.<sup>(147–151)</sup> El proceso de combustión es el principal generador de emisiones tóxicas. En los cigarrillos del tabaco, se han observado temperaturas de hasta 900 °C en la punta ardiente.<sup>(152)</sup> También se emiten compuestos inorgánicos, tales como metales pesados. La exposición a los compuestos ocasiona enfermedades principalmente por la inflamación, el daño al ADN y el estrés oxidativo.<sup>(153–157)</sup>

La principal diferencia entre los cigarrillos electrónicos y los de tabaco es la falta de combustión en aquellos. Esto da indicios sobre las diferencias de riesgo potencial entre ambos productos. En los cigarrillos electrónicos, un líquido se evapora y luego recondensa en un aerosol que inhala el usuario. Además, los ingredientes de los líquidos son compuestos que han sido usados durante años en productos de consumo humano tales como alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos. De hecho, todos los ingredientes de los cigarrillos electrónicos provienen de las industrias alimentaria, farmacéutica y de fragancias. Aparte de la nicotina, los principales ingredientes son propilenglicol, glicerol y los saborizantes.

#### (i) Propilenglicol

El propilenglicol fue elaborado por primera vez por Charles-Adolphe Wurtz en 1859.<sup>(158)</sup> Para uso comercial, se produce a partir del óxido de propileno mediante hidrólisis. El propilenglicol se usa principalmente para producir resinas de poliéster no saturadas.<sup>(160)</sup> También se usa para producir vapor y niebla artificiales para aplicaciones de capacitación en prevención de incendios y producciones teatrales.<sup>(161)</sup> Desde su aprobación en 1982 por la FDA, ha sido utilizado en alimentos, productos farmacéuticos y tabaco. También tiene la



Propylene glycol (1,2-propanediol)

*Tabla 6: Estructura química del propilenglicol.*

clasificación de «reconocido generalmente como seguro» (GRAS, por sus siglas en inglés) y puede añadirse a productos alimentarios.<sup>(161)</sup> Algunos medicamentos orales e intravenosos también contienen propilenglicol, entre ellos el diazepam, lorazepam y fenobarbital.<sup>(163)</sup> También puede inhalarse, y ha sido utilizado como excipiente en medicamentos inmunosupresores inhalados.<sup>(164–166)</sup> El propilenglicol de grado farmacéutico debe tener una pureza  $\geq 99.5\%$ , contener  $\leq 5$  ppm de metales pesados y  $\leq 0.2\%$  de agua, y su gravedad específica es 1.035-1.040. No debe tener impurezas como dietilenglicol y etilenglicol en niveles  $> 0.10\%$ .

El contacto dérmico a través de productos cosméticos y la exposición oral debida a su uso en alimentos, tabaco y productos farmacéuticos son los tipos de exposición más comunes para los seres humanos. En Estados Unidos, el consumo promedio por persona se estimó en 34.3 mg por kilogramo de masa corporal al día (aproximadamente, 2.4 g).<sup>(167)</sup> En Japón, la ingesta diaria promedio se estimó en 43 mg por persona al día.<sup>(168)</sup> La exposición ocupacional y la administración intravenosa en medicamentos son rutas de exposición menos comunes.<sup>(163,167)</sup> Ni la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos ni la Conferencia Estadounidense de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) han establecido niveles de exposición segura para la inhalación de propilenglicol. La Asociación Estadounidense de Higiene Industrial (AIHA) ha establecido un límite de exposición segura para la inhalación de aerosol.<sup>(169)</sup>

En el cuerpo humano, el propilenglicol se oxida a lactaldehído y luego a lactato.<sup>(169–171)</sup> Los riñones secretan propilenglicol ya sea sin modificar o como conjugado de ácido glucurónico, con una vida media de 2-4 horas.<sup>(172,173)</sup> Es tóxico para los gatos.<sup>(155)</sup> No hay evidencia de carcinogenicidad en humanos, si bien se han reportado casos de irritación de la piel por parches de propilenglicol.<sup>(174)</sup> En adultos, se observa toxicidad en niveles muy altos de suero.<sup>(172)</sup> Se expresa principalmente mediante convulsiones, sobre todo en niños.<sup>(175–177)</sup> La acidosis láctica es un efecto poco frecuente por toxicidad; ha sido reportada después de administrar medicamentos intravenosos.<sup>(178–181)</sup>

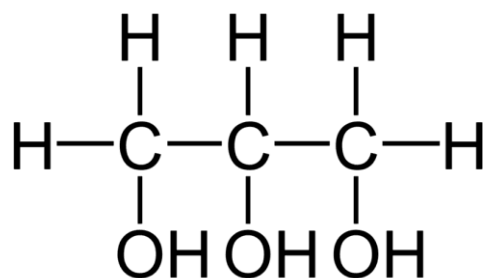
El propilenglicol es un muy buen solvente para líquidos de cigarrillos electrónicos, y se ha usado desde la invención de estos.<sup>(182)</sup> Su transformación en aerosol resulta en la producción de una nube visible parecida al humo. También ocasiona irritación de la garganta («explosión en la garganta»), que es una sensación deseable tanto para fumadores como para usuarios

de cigarrillos electrónicos, siempre y cuando no sea excesiva.<sup>(112,182–184)</sup> El propilenglicol produce menos aerosol visible que el glicerol, pero con una sensación más fuerte en la garganta.<sup>(185)</sup>

La exposición al propilenglicol proveniente de un cigarrillo electrónico ocurre mediante la inhalación, la cual es una ruta de exposición novedosa. En la década de 1940, se realizaron estudios para analizar la seguridad de los vapores de propilenglicol, pues se había había que el aerosol de propilenglicol tenía propiedades bactericidas y virostáticas en animales.<sup>(186–188)</sup> Se encontró un efecto protector similar en seres humanos.<sup>(189,190)</sup> Un grupo de investigación a cargo del profesor Robertson de la Universidad de Chicago estudió el aerosol de propilenglicol.<sup>(191–193)</sup> Expusieron a ratas y monos a un ambiente saturado con vapores de propilenglicol durante 12-18 meses, y no encontraron toxicidad en ningún órgano.<sup>(194)</sup> Un estudio con animales llevado a cabo en 1989 encontró efectos mínimos de irritación en la cavidad nasal, probablemente debidos a la deshidratación del tejido.<sup>(195)</sup> Otro estudio examinó los efectos de la exposición a la niebla de propilenglicol usada para el deshielo de aeronaves. Se seleccionó a 27 sujetos, más de la mitad de ellos fumadores (activos o inactivos).<sup>(196)</sup> Se utilizó espirometría para examinar los cambios en la función pulmonar después de 1 minutos de exposición a 309 mg/m<sup>3</sup> de concentración de propilenglicol, y se evaluaron los síntomas de irritación mediante un cuestionario. Se observó irritación leve en los ojos. También se observó un decremento de importancia marginal de FEV1/FVC (p=0.049), el cual se debió a un incremento de FVC. Sin embargo, no se observó un aumento de FVC en ninguna enfermedad pulmonar.<sup>(197)</sup> De cualquier forma, cabe mencionar que los cigarrillos electrónicos resultarán en una mayor duración de exposición al propilenglicol inhalado que la de los trabajadores de deshielo.

## (ii) *Glicerol*

El glicerol (también llamado 1,2,3-propanetriol) es un poliol (véase tabla 7). Es una sustancia presente en la naturaleza; es viscosa, incolora e inodora, y tiene un sabor dulce. Es humectante. Es mezclable con agua y alcohol. Su temperatura de ebullición es 290 °C, y su temperatura de congelación es 17 °C.<sup>(198)</sup>



Glycerol(1,2,3-propanetriol)

**Tabla 7:** Estructura química del glicerol.

El glicerol es necesaria para la formación de triglicéridos.<sup>(199)</sup> Por tanto, es fundamental para los organismos vivos, incluidos seres humanos, animales y plantas. Ya en el año 2800 a. C. se obtenía calentando grasas en presencia de ceniza para producir jabón.<sup>(200)</sup> Fue descubierto accidentalmente en 1779 al calentar una mezcla de aceite de oliva y monóxido de plomo.<sup>(201)</sup> El glicerol adquirió importancia cuando comenzó a usarse en la producción de nitroglicerina, y se convirtió en un recurso militar luego de que Alfred Nobel descubriese la aplicación de la nitroglicerina como explosivo (dinamita). Durante la Primera Guerra Mundial, la alta demanda llevó al desarrollo de fábricas para sintetizar el glicerol.<sup>(202)</sup> La capacidad de producción anual en Estados Unidos era cercana a las 350 000 toneladas a comienzos de la década del 2000.<sup>(203)</sup> La producción mundial se estimó en 2 millones de toneladas anuales, provenientes sobre todo de la creciente industria de biodiésel.<sup>(203)</sup>

El glicerol se usa en fármacos, alimentos, cosméticos, tabaco, pinturas, resinas y papel.<sup>(204)</sup> Recibió la clasificación GRAS en 1959. En la forma de monoglicéridos, se usa como estabilizador y emulsionante.<sup>(201)</sup> Las especificaciones para el glicerol de grado farmacéutico incluyen tener  $\geq 98.0\%$  pureza y contener  $\leq 5$  ppm de metales pesados,  $\leq 2.0$  a  $5.0\%$  de agua,  $\leq 10$  ppm de aldehídos y  $\leq 10$  ppm de cloruros.<sup>(205)</sup>

El glicerol se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino, y se distribuye al espacio extracelular.<sup>(206)</sup> Se transforma en alfa-glicerofosfato mediante la glicerol quinasa, en su mayor parte en el hígado y los riñones. Luego se introduce en las rutas metabólicas normales y se transforma en glucosa y glucógeno.<sup>(206,207)</sup> También forma triglicéridos en el hígado junto con ácidos grasos, un proceso que depende de los niveles de glicerol en el plasma.<sup>(208)</sup>

La inhalación de glicerol puede ocurrir a través de resinas o pinturas en aerosol.<sup>(204)</sup> El límite de exposición permisible (PEL) de la OSHA para la inhalación de humo de glicerol es  $5 \text{ mg/m}^3$  para la fracción respirable.<sup>(209)</sup> La ACGIH ha establecido un TLV de  $10 \text{ mg/m}^3$ . Se toleran con facilidad dosis orales  $\leq 1.5 \text{ g/kg}$ , que solo causan diuresis leve. En ratas, el valor LD50 oral es  $> 24 \text{ g/kg}$ .<sup>(210,211)</sup> Los valores LD50 orales en conejillos de indias y ratones son  $10$  y  $23 \text{ g/kg}$ , respectivamente.<sup>(210)</sup> Se estableció un solo LD50 de  $> 18 \text{ g/kg}$  para la toxicidad dérmica aguda en conejos.<sup>(210)</sup> No se ha reportado irritación en la piel ni en los ojos.<sup>(211)</sup> No se identificaron efectos tóxicos cuando se administró por vía intravenosa en seres humanos,<sup>(212)</sup> aunque un estudio encontró niveles altos de triglicéridos después de una ingesta oral crónica.<sup>(213)</sup>

En cigarrillos electrónicos, el glicerol se utiliza como solvente. También produce un aerosol espeso y visible, más espeso que el del propilenglicol. Parece ocasionar una sensación en la garganta más leve que la del propilenglicol, por lo que se utiliza como solvente en líquidos de baja nicotina en un tipo específico de uso de cigarrillos electrónicos conocidos como «inhalación pulmonar directa» (el usuario inhala el aerosol directamente del atomizador hacia los pulmones). Un estudio sobre la inhalación de glicerol en ratas identificó cambios metaplásicos en el epitelio de la epiglotis, pero no efectos adversos en los pulmones u otros órganos.<sup>(214)</sup>



## **b. Estudios sobre la seguridad de los líquidos para vapear saborizados (usados en SEDN)**

Después de hacer un análisis básico de artículos relevantes, estas son algunas observaciones para tener en cuenta y para futuras investigaciones:

### *(i) Examen de la adecuación de los sabores para la inhalación:*

Muchos autores han notado que la mayoría de los materiales saborizantes usados en líquidos para vapeo son reconocidos generalmente como seguros (es decir, GRAS) por la FDA. Este término ha sobrepasado la industria alimentaria, y la clasificación GRAS se refiere específicamente a la ingesta. El principio de la clasificación GRAS, junto con el conocimiento/experiencia/familiaridad de quienes aplican los saborizantes parece ser el nivel básico de control presente en gran parte de la industria.<sup>(99)</sup>

Sin embargo, la toxicidad por vía de inhalación de muchos de estos compuestos saborizantes nunca ha sido estudiada. El tracto respiratorio es en general mucho más sensible a agentes químicos que el tracto gastrointestinal, y en cada uno pueden operar distintos mecanismos de enfermedad. En estudios sobre exposición dérmica se puede encontrar cierto apoyo adicional para el uso seguro de algunos ingredientes saborizantes. Sin embargo, con frecuencia se han expresado preocupaciones de salud pública respecto a que estos ingredientes saborizantes GRAS no han sido ampliamente probados en temas de seguridad respiratoria, como sensibilización, toxicidad respiratoria o potencia irritante, y por lo tanto existen potenciales efectos sobre la salud respiratoria luego de una exposición de largo plazo.

Tal como se acostumbra en la industria de alimentos y bebidas, los fabricantes de productos de nicotina para vapear deberían estar obligados a introducir más prácticas y estrategias de control. Así lo ha señalado el Comité de Toxicología (COT, por sus siglas en inglés) del Reino Unido en 2020: «Para garantizar que los riesgos toxicológicos se mantengan en el mínimo, el Comité subraya la necesidad de buenos estándares de producción para los productos E(N)NDS [esta sigla engloba los sistemas electrónicos con o sin dosificación de nicotina] (...) Para los líquidos de vapeo, los activos deben provenir de una fuente confiable, y no deben incluirse componentes no estandarizados.»<sup>(215)</sup>

### *(ii) Impurezas químicas en los saborizantes y reacción a subproductos:*

Se ha demostrado que los extractos naturales contienen impurezas u otros ingredientes que pueden no contribuir a las propiedades saborizantes del producto final, incluidos metales; esto genera preocupaciones de seguridad. Además, los ingredientes saborizantes y los componentes principales del líquido de vapeo no son químicamente inertes.<sup>(216)</sup> Se necesita hacer más estudios para confirmar cómo pueden reaccionar los ingredientes saborizantes con el propilenglicol, la glicerina vegetal o la nicotina del líquido para formar nuevos compuestos, y si existen propiedades toxicológicas medibles.

*(iii) Productos de degradación térmica:*

Cuando se calientan en el atomizador del cigarrillo electrónico, los ingredientes saborizantes pueden descomponerse en una gama de compuestos distintos. En algunos de mis propios estudios, hemos analizado si los compuestos saborizantes contribuyen a las emisiones de aldehídos en los cigarrillos electrónicos.<sup>(217)</sup> Encontramos que los cigarrillos electrónicos examinados emiten niveles muy bajos de aldehídos. Algunos saborizantes pueden contribuir a las emisiones de aldehídos, pero los niveles absolutos son mínimos.<sup>(217–219)</sup> Es importante que se usen métodos validados al analizar las emisiones de cigarrillos electrónicos.

Algunos estudios sugieren que los ingredientes saborizantes pueden generar carbonilos, y se ha insinuado que son la fuente de carbonilos en los aerosoles de cigarrillos electrónicos.<sup>(218)</sup> Sin embargo, estos hallazgos han sido contestados en estudios de réplica que muestran que la contribución de los compuestos saborizantes a la formación y emisión de carbonilos es mucho menor de lo que se había observado.<sup>(217–219)</sup>

*(iv) Seguridad — Estudios in vitro:*

Los mecanismos de toxicidad de los cigarrillos electrónicos se han investigado en muchos estudios mediante la exposición directa de distintos tipos de células a los líquidos de cigarrillos electrónicos. Mejoras recientes a las tecnologías de alto rendimiento han permitido hacer análisis de grandes colecciones de líquidos para vapear. Los estudios se enfocan cada vez más en la exposición de las células al aerosol. Los datos de toxicidad arrojados por estos estudios son una función de cómo se exponen las células, cuáles tipos de células, parámetros de operación del producto y contenido del líquido (incluidos los saborizantes). Los efectos de toxicidad predominantes reportados incluyen viabilidad y citotoxicidad celular, estrés oxidativo e inflamación, disfunción de barrera y membrana, genotoxicidad y daño al ADN.

El reconocimiento de estos potenciales problemas ha llevado a la opinión ampliamente sostenida de que la investigación sobre la presencia y los efectos de los saborizantes inhalados está justificada, y se están llevando a cabo numerosos estudios con este fin. No obstante, a la fecha muchos estudios han utilizado condiciones de dosis y exposición cuestionables; varios de ellos son motivo de dudas sobre la adecuación de los modelos, y a menudo faltan comparadores necesarios tales como el consumo de cigarrillos tradicionales. Estas opiniones han sido emitidas por el Comité de Toxicología (COT) del gobierno del Reino Unido, entre otros organismos,<sup>(215)</sup> y los hallazgos más recientes de muchos de esos estudios deben considerarse con precaución.

*(v) Seguridad — Estudios con animales:*

Ha habido una serie de estudios sobre la toxicidad de líquidos de vapeo saborizados e ingredientes saborizantes en animales. La investigación más reciente sobre los efectos del uso de SEDN podría indicar ciertas toxicidades de corto y largo plazo por la inhalación de aerosoles de glicerol, propilenglicol, nicotina y materiales saborizantes. La exposición de



distintos modelos de animales a los productos SEDN a través de varias rutas puede tomarse como información sobre el potencial negativo para la salud ante el uso de SEDN. Sin embargo, la naturaleza compleja de los líquidos de vapeo dificulta identificar cuáles ingredientes —o sus efectos sinérgicos potenciales— son dañinos.

También se ha cuestionado la adecuación de las condiciones utilizadas en muchos de estos estudios, tales como dosis no realistas, la duración de exposición y el mecanismo de acción. Traducir estos hallazgos a las condiciones humanas correspondientes a los consumidores es un procedimiento complejo.

*(vi) Seguridad — Estudios demográficos:*

El informe SCHEER de 2020<sup>(220)</sup> concluyó que la evidencia disponible a la fecha mostraba efectos individuales e interactivos de los saborizantes y aditivos usados en cigarrillos electrónicos, que influyen de forma colectiva y perjudicial en la salud cardiovascular, incluida la propagación de un mayor ritmo cardíaco y una mayor presión diastólica. Esto pondría a los usuarios en un riesgo elevado de manifestar enfermedad cardiovascular. El informe SCHEER también concluyó que diversas investigaciones corroboraban que el uso de cigarrillos electrónicos induce daño al ADN mediante un estrés oxidativo aumentado, siendo los efectos más profundos los asociados con el uso de líquidos para vapear saborizados. Se han señalado una serie de errores en este informe, incluida la escasez de estudios de calidad sobre el vapeo. Por ejemplo, Public Health England (PHE) comentó:

*«La metodología no se ha expuesto con detalle suficiente en el informe o anexos como para dar a entender cómo se seleccionó la evidencia presentada en el resumen. No se han seguido los lineamientos establecidos para el análisis sistemático de evidencia y la presentación de los análisis. Por ejemplo, los términos de búsqueda dados para el análisis i) no engloban todas las preguntas abordadas en la opinión; ii) tienen como fecha de inicio enero de 2015, y por lo tanto, incluyen el estudio de productos para vapeo comercializados mucho antes de que entrase en vigor la DPT, y iii) se interrumpió en abril de 2019, 18 meses antes de publicarse la opinión preliminar y, por ello, se fundamenta datos obsoletos en este ámbito en rápida evolución. El informe incluyó de manera predominante estudios realizados en Estados Unidos, que por lo tanto involucran productos bajo una normativa muy distinta de la DPT. Asimismo, no hubo información sobre la calidad de los estudios incluidos.»<sup>(5)</sup>*

No obstante, SCHEER concluyó que los efectos de los cigarrillos electrónicos en la salud en el largo plazo siguen siendo desconocidos en su mayor parte hasta la fecha, y que se requieren de manera urgente más investigaciones sobre sus impactos tanto en el sistema pulmonar como en otros cruciales para la salud.

### c. Ciencias sociales y conductuales: Encuestas y patrones de uso

#### (i) *La mayor encuesta que se ha hecho sobre SEDN (saborizados) en EE. UU.*

Durante 2016, Chris Russell y yo llevamos a cabo la que en ese entonces fue la mayor encuesta sobre el uso de cigarrillos electrónicos en términos de tamaño de la muestra —casi 70 000 participantes— en los Estados Unidos de América.<sup>(98)</sup>

Los principales hallazgos del estudio fueron que los sabores distintos del tabaco, en especial los sabores frutales y de postre/pasta dulce/pastelería, fueron las elecciones prevaletantes entre usuarios de cigarrillos electrónicos adultos con historial y activos en los Estados Unidos que participaron en el estudio. Dichos sabores fueron especialmente populares no solo entre quienes han usado cigarrillos electrónicos un largo tiempo, sino también en el período de iniciación.

Además, estos sabores fueron muy populares entre ex fumadores que usaban cigarrillos electrónicos en el momento de dejar el tabaquismo. Los sabores frutales y de postre/pasta dulce/pastelería también fueron considerados como de particular importancia en su esfuerzo por dejar de fumar y evitar la recaída en el tabaco. Por lo general, los sabores de tabaco fueron usados por una minoría de los participantes del estudio, y su prevalencia disminuyó sustancialmente con el tiempo. Los patrones de uso de saborizantes observados en dicho estudio concordaron con los de otro estudio transversal que recabó las respuestas de más de 20 000 participantes de Estados Unidos.<sup>(221)</sup>

Puesto que la regulación de saborizantes en los cigarrillos electrónicos debe considerar el equilibrio entre proteger del uso no deseado (p. ej., en adolescentes o personas que nunca han fumado) y evitar efectos adversos y daños potenciales (p. ej., evitar que los fumadores transiten hacia el uso de cigarrillos electrónicos en un enfoque de reducción del riesgo para el abandono del tabaquismo), esperamos que los organismos reguladores encuentren útiles los datos presentados en estos estudios al momento de preparar el marco regulatorio adecuado. Los datos abren la posibilidad de que una regulación restrictiva en exceso —como prohibir las ventas de grupos de sabores específicos (en especial los frutales y de postre/pasta dulce/pastelería)— evite que los fumadores transiten hacia el uso de cigarrillos electrónicos o aumente el índice de recaída entre ex fumadores que han logrado dejar el tabaquismo con la ayuda de los cigarrillos electrónicos.<sup>(222)</sup>

Una de las grandes limitaciones del estudio<sup>(98)</sup> es el diseño transversal y el reclutamiento de una muestra adecuada de personas que usan activamente cigarrillos electrónicos. La muestra no es representativa de la población general adulta de Estados Unidos, y el estudio no se diseñó para ni pretende estimar la prevalencia o frecuencia del uso de saborizantes en cigarrillos electrónicos. Las preferencias y patrones de saborizantes en el uso de cigarrillos electrónicos indicados por esta muestra de usuarios activos quizá represente de manera más fiel a ese 21.3 % de los usuarios actuales en EE. UU. que usan cigarrillos electrónicos todos los días, y no a la mayoría de usuarios no frecuentes o experimentadores.<sup>(223)</sup> De todas formas, esta encuesta expone los patrones de uso de una enorme muestra de usuarios adultos de cigarrillos electrónicos en EE. UU., la mayoría de los cuales informó haber tenido

éxito en dejar el tabaquismo gracias a la ayuda de los cigarrillos electrónicos. Si bien los saborizantes parecen haber tenido un papel importante en su intento de dejar de fumar, debe mencionarse que también otras características —tales como el uso más predominante de dispositivos electrónicos avanzados en vez de dispositivos que simplemente imitan los cigarrillos— también puede haber contribuido a dicho éxito.<sup>(224)</sup>

En conclusión, el presente estudio transversal de una enorme muestra de usuarios adultos de cigarrillos electrónicos en Estados Unidos<sup>(98)</sup> —muchos de los cuales eran ex fumadores— ha identificado la importancia de los sabores distintos al tabaco en la iniciación y el uso sostenido de cigarrillos electrónicos, así como su contribución al abandono del tabaquismo y a la prevención de la recaída. Los reguladores deben considerar esta información con el fin de evitar efectos secundarios adversos de una normativa en exceso restrictiva para los sabores en los cigarrillos electrónicos.

#### *(ii) Impacto de los sabores en los patrones de uso*

En años recientes, se ha observado un incremento mundial significativo en la prevalencia del uso de cigarrillos electrónicos, entre adultos tanto como entre jóvenes, aunque los niveles de uso son heterogéneos alrededor del mundo.<sup>(4)</sup>

En Estados Unidos, el aumento del vapeo entre la juventud se ha convertido en un motivo central de preocupación, debido al riesgo percibido de que los cigarrillos electrónicos pueden introducir a una población más amplia y más joven a la adicción a la nicotina, además de otras preocupaciones debatibles de que pueden actuar como puerta de entrada al consumo de cigarrillos tradicionales y perjudicar el cerebro en desarrollo.<sup>(225)</sup> Se ha reportado de manera consistente que los adolescentes presentan índices comparativamente más altos de uso de cigarrillos electrónicos con saborizantes característicos, y un uso cada vez menor de productos con sabor a tabaco.<sup>(226)</sup>

El término «saborizante característico», que suele usarse en este ámbito, se define como un «aroma o sabor claramente reconocible distinto del tabaco, que resulta de un aditivo o combinación de aditivos, incluidos, de forma no limitativa, frutas, hierbas, alcohol o dulces, que son perceptibles antes o durante el consumo del producto de tabaco».<sup>(227)</sup>

- **Seguridad percibida de los sabores:**

En todos los grupos de edad, los productos con saborizantes característicos se perciben como menos nocivos que los sabores de tabaco, pero esto es más pronunciado en segmentos jóvenes.<sup>(98,221,226,228)</sup>

- **Preferencias de sabores:**

Los sabores también ofrecen a los usuarios una forma de personalizar sus productos e incrementar sus oportunidades de experimentación; ambos son citados como motivos importantes del uso de cigarrillos electrónicos en jóvenes.<sup>(221,226)</sup> Los cigarrillos electrónicos con saborizantes característicos fueron calificados de manera consistente como más dulces

que los productos con sabor a mentol o tabaco, y es común entre los usuarios a quienes les gusta personalizar su experiencia añadir endulzantes a sus líquidos e vapeo.<sup>(229)</sup> Los jóvenes tienen una preferencia innata, fuerte y desproporcionada por lo dulce (que disminuye con la edad), lo cual podría ocasionar el mayor consumo.<sup>(230)</sup>

De manera más amplia, la investigación sugiere que los hombres son más propensos al uso de cigarrillos electrónicos, pero las mujeres son ligeramente más propensas a usar productos con saborizantes característicos o a valorar la disponibilidad de sabores. Es posible que los saborizantes característicos también atraigan a segmentos demográficos específicos (y potencialmente vulnerables).<sup>(231)</sup>

- **Efecto de los sabores en la recompensa, el refuerzo y el consumo**

Existe evidencia de que los saborizantes característicos afectan la recompensa, el refuerzo y el consumo de la nicotina.<sup>(231)</sup> Una observación interesante es que los cigarrillos electrónicos con saborizantes característicos parecen recompensar incluso en ausencia de nicotina; algunos estudios han reportado un número sustancial de adolescentes que vapean «solo el saborizante».<sup>(232)</sup> Los químicos saborizantes no son inertes, y algunos tienen efectos farmacológicos intrínsecos, como la actividad inhibitoria de la monoamino oxidasa (MAO), que puede multiplicar la recompensa de nicotina en roedores.<sup>(233)</sup> Por ejemplo, la vanilina inhibe la actividad de la MAO con mucha más potencia que el harmano, uno de los principales inhibidores de MAO encontrados en el humo del tabaco. En ratas, dosis elevadas de linalool pueden alterar la actividad de las enzimas responsables de metabolizar la nicotina.<sup>(233)</sup> Tales observaciones han llevado a sugerir que, si los saborizantes característicos son una recompensa por sí mismos, entonces la «recompensa de sabor» y la «recompensa de nicotina» podrían interactuar de alguna forma para dar a los productos saborizados para vapeo un mayor refuerzo y, con ello, potencialmente incrementar el consumo total de nicotina.<sup>(231)</sup>

- **Efecto de los sabores en la ingesta y la absorción**

Un pequeño número de estudios han encontrado que los sabores influyen en los patrones de inhalaciones, la tasa de absorción de nicotina y aumentos en el ritmo cardíaco de participantes que vapean.<sup>(234,235)</sup> Ciertos informes clínicos han mostrado que los saborizantes característicos pueden incrementar el consumo de nicotina, según lo indica un aumento en el número de caladas, un mayor volumen de líquido consumido y una mayor duración de caladas durante sesiones de vapeo ad libitum.<sup>(233,234)</sup> También se ha propuesto un mecanismo sensorial en el que el mentol y potencialmente otros saborizantes característicos podrían alterar la prominencia de la nicotina al «ocultar su aspereza», y con ello hacer que los cigarrillos electrónicos sean más atractivos para los consumidores jóvenes.<sup>(231)</sup> La tasa de dosificación de narcótico hacia el cerebro se correlaciona con la potencia de la recompensa y el refuerzo.<sup>(236)</sup> Se han propuesto las diferencias en la acidez de los líquidos de vapeo como posible mecanismo de aumentos —por medio del sabor— en la tasa de absorción de nicotina, de forma similar a la protonación.<sup>(237)</sup> Esto sugeriría que, en general, los líquidos más ácidos podrían compartir esta propiedad, la cual tendría implicaciones importantes en

la propensión al abuso de ciertos productos para cigarrillos electrónicos.<sup>(231,237,238)</sup>

- **Preferencias de sabores entre la juventud**

Se piensa que los saborizantes característicos en productos de nicotina tienen efectos específicos según la edad del consumidor.<sup>(231)</sup> En un inicio, esto generó la preocupación de que los saborizantes característicos solo fuesen populares entre usuarios jóvenes de cigarrillos electrónicos y atrajeran de manera desproporcionada a los adolescentes hacia el consumo de nicotina.<sup>(225)</sup> Sin embargo, los adultos usan cada vez más cigarrillos electrónicos saborizados.<sup>(98,221)</sup> A pesar de la popularidad universal de los saborizantes característicos, los adolescentes y adultos jóvenes son vistos como más interesados y con más intenciones de probar productos de tabaco saborizados que los adultos.<sup>(228)</sup>

Por lo tanto, ahora se plantea ampliamente que el uso y la disponibilidad de saborizantes característicos son un factor importante del aumento en el uso de cigarrillos electrónicos entre adolescentes en los últimos años.<sup>(226,232)</sup> Un contraargumento es que los cigarrillos electrónicos saborizados solo atraen a un subgrupo de adolescentes que ya eran susceptibles al consumo de tabaco o que siempre buscan «la última sensación».<sup>(228)</sup>

- **Efecto de los sabores en el uso de productos combustibles:**

Una preocupación más entre algunos científicos de la salud pública es que la mayor adopción de cigarrillos electrónicos saborizados llevará a un aumento en el consumo de cigarrillos combustibles con el tiempo, es decir, el efecto puerta de entrada.<sup>(239)</sup> La lógica es que, si los adolescentes empiezan consumiendo cigarrillos electrónicos saborizados, su primera exposición a la nicotina seguramente será agradable, y las personas que informan haber tenido una primera experiencia positiva al fumar son más propensas a convertirse en fumadores regulares. Sin embargo, no todas las investigaciones sugieren que los sabores estén asociados con una progresión hacia el consumo de cigarrillos combustibles, y por lo tanto, el papel de los cigarrillos electrónicos saborizados en la progresión hacia cigarrillos combustibles aún no es clara.<sup>(228,231,239,240)</sup>

Estas preocupaciones sobre los peligros a los que los saborizantes característicos podrían someter a la juventud han llevado a que ciertos investigadores en salud pública hagan extensos llamados para que se prohíban los saborizantes de cigarrillos electrónicos, con el fin de revertir las tendencias observadas en el consumo de cigarrillos electrónicos y nicotina entre la juventud.<sup>(241)</sup> No obstante, en la práctica, una prohibición adoptada en 2019 en San Francisco tuvo consecuencias negativas imprevistas, en particular un incremento en el consumo de cigarrillos combustibles entre jóvenes.<sup>(9)</sup>

- **Efecto de los sabores en el abandono del tabaquismo:**

Por contraposición, en adultos, si bien los sabores pueden llevar a un aumento en el consumo de cigarrillos electrónicos,<sup>(228,230,234,237)</sup> varios informes sugieren que también se asocian con un menor uso de cigarrillos electrónicos combustibles y pueden ayudar a mejorar las tasas de abandono entre fumadores consolidados.<sup>(7,8,94,98,127,128,131,133,242,243)</sup> Por lo tanto, los cigarrillos electrónicos saborizados tienen el potencial para reducir los daños a las



poblaciones de fumadores adultos.<sup>(29,126,127,131)</sup> El reiterado dilema que enfrentan los expertos de salud pública con respecto a los sabores es cómo equilibrar su posible eficacia para ayudar a los fumadores adultos a dejar el tabaquismo con los potenciales riesgos de los saborizantes característicos para la juventud.<sup>(244)</sup>



## 6. DIMENSIÓN DE SALUD PÚBLICA:

### Lo que dicen los expertos en salud pública sobre los sabores de los SEDN/productos de nicotina para vapear

Durante 2021, los gobiernos hicieron varias consultas clave cuando contemplaban regular los sabores utilizados en productos tales como SEDN/productos de nicotina para vapear. A continuación se presentan algunas de las principales respuestas a dichos gobiernos, las cuales constituyen un excelente resumen de las opiniones de expertos reconocidos en el mundo sobre el uso de saborizantes en la RDT en general, y de los productos de nicotina para vapear en particular.

#### a. **Gobierno de los Países Bajos: Decreto del Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes sobre la Regulación de Saborizantes en Cigarrillos Electrónicos en los Países Bajos (febrero de 2021)**

Veinticuatro científicos y expertos en salud pública independientes respondieron de forma extensa al ministerio holandés (el enlace a la respuesta puede encontrarse aquí: [Expert Response to Netherlands Flavour Ban](#));<sup>(245)</sup> e incluyo el resumen en seguida:

#### **Resumen de los comentarios:**

La prohibición de los saborizantes para vapear descrita en el memorándum en que se fundamenta la medida es completamente inadecuada, y la medida no debería seguir adelante sobre dicha base. Las deficiencias cruciales en la lógica descrita en el memorándum son las siguientes:

1. **Se establecen objetivos contradictorios y se adopta un enfoque de «guerra contra las drogas» respecto de la nicotina.** Se supone que la medida propuesta apoye el objetivo de unos «Países Bajos libres de humo» para el año 2040 como parte del Acuerdo de Prevención. Como se dijo, este es un objetivo sensato y debe apoyarse ampliamente, en tanto reconoce que el *humo*, no la nicotina, es la causa principal de enfermedad. Será un objetivo práctico y alcanzable mientras haya alternativas libres de humo al tabaquismo, como los productos para vapear. Sin embargo, la propuesta amplía significativamente su alcance cuando al decir «libre de humo» se refiere a todo tipo de tabaco, incluso si no se fuma, y luego se refiere a los productos de nicotina libres de tabaco como cigarrillos electrónicos. Esto imposibilitaría utilizar enfoques de reducción del daño, no obstante su enorme potencial para reducir las enfermedades y muertes. Se malinterpreta la naturaleza de los comportamientos riesgosos en la juventud. Equivale a extender la guerra contra las drogas a la nicotina en una época en que se reconocen ampliamente las ineficiencias de una prohibición. Sería mejor atenerse al objetivo de eliminar el humo y utilizar las alternativas libres de humo para alcanzarlo, en vez de buscar la prohibición de la nicotina. Los Países Bajos se han ganado una fama mundial por su enfoque pragmático respecto de las drogas suaves; debería aprovecharse ese pragmatismo para acelerar el fin del tabaquismo en el país adoptando la metodología de reducción del daño para quienes fuman.

2. **Se adoptan declaraciones falsas y engañosas sobre los riesgos de los cigarrillos electrónicos.** La justificación no caracteriza adecuadamente la avasalladora evidencia de que el uso de cigarrillos electrónicos es mucho menos dañino que fumar.<sup>(2,5,51)</sup> Supongamos que los legisladores creen que los cigarrillos electrónicos son igual de nocivos que los cigarrillos. En tal caso, sus políticas afectarán la salud pública al entorpecer la sustitución cuando los fumadores transiten de productos de alto riesgo a otros de riesgo bajo. A partir de estudios de toxicología y exposición, es claro que los cigarrillos electrónicos son, fuera de toda duda razonable, mucho menos dañinos que los cigarrillos. Es simplista aplicar un principio de precaución y usar incertidumbres sobre el largo plazo para justificar una regulación excesiva. De esta forma se ignora el sustancioso cuerpo científico que apunta a un riesgo mucho menor, y se desatiende el problema de que una regulación excesiva puede resultar perjudicial si protege el comercio de cigarrillos, el cual como se sabe es altamente dañino.
3. **Recurre a información irrelevante sobre una epidemia de lesiones pulmonares en Norteamérica.** Sin establecer una correlación fiable entre daños y uso de cigarrillos electrónicos, la justificación incluye referencias fuera de lugar e irrelevantes sobre EVALI, una epidemia de distintas lesiones pulmonares ocurrida en Estados Unidos en 2019. EVALI fue ocasionada por la adición de un agente cortante —acetato de vitamina E— en plumas de vapeo ilegales con *cannabinoide* (THC).<sup>(246)</sup> Esta sustancia no puede añadirse a líquidos de nicotina, y aun si se pudiera, no serviría de nada. No existen más evidencias fiables de riesgos de lesiones pulmonares graves.
4. **Se malinterpreta el «uso dual».** En la mayoría de casos, el uso concurrente de cigarrillos electrónicos y cigarrillos («uso dual») debe entenderse como un progreso hacia la reducción o abstinencia del tabaquismo. A menos que un método para el abandono del tabaquismo sea eficiente al 100 % y de manera inmediata, implicará un grado continuado de tabaquismo mientras se alcanza la condición libre de humo, *sea cual sea el método que se use*. Es verdad que algunos «usuarios duales» no ven un riesgo significativo en la exposición a toxinas, pero esto seguramente es efecto de una mayor dependencia de la que el uso dual es un indicador. Es probable que la hostilidad del público —incluido el gobierno, agencias y académicos— hacia los cigarrillos electrónicos contribuya a que los usuarios no aprecien los beneficios de cambiarse por completo. Una causa de los daños relacionados con el uso dual podrían ser, en parte, las declaraciones negativas de activistas, académicos y políticos en torno al control del tabaco.
5. **Se afirma que hay un «efecto puerta de entrada», pero lo más probable es que haya una disuasión del tabaquismo.** El memorándum declara que existe un efecto puerta de entrada del vapeo hacia el tabaquismo. En un nivel individual, es cierto que para algunos adolescentes el uso de cigarrillos electrónicos será una primera aproximación, pero también existe evidencia creciente de que otros adolescentes que por lo contrario habrían comenzado a fumar cigarrillos combustibles son disuadidos de hacerlo. Este efecto de disuasión es consistente con declives observados en la prevalencia del tabaquismo en adolescentes a pesar de los aumentos en el uso de cigarrillos electrónicos conforme se populariza esta tecnología. Las fuertes correlaciones entre fumar y vapear que suelen reportarse en la bibliografía de seguro se deben, en parte, a «propensiones en común».

Estas son características tales como genética, condición de salud mental, entorno doméstico, comunidad, escuela, etc., que inclinan a una persona joven tanto a fumar como a vapear. *No puede suponerse que vapear derive en fumar.* Una regulación que se basa en suponer un efecto puerta de entrada donde no existe tal no es responsable ni «precautoria». Una regulación excesiva de los cigarrillos electrónicos, el producto mucho más seguro, podría evitar que estos sirvan como elemento disuasorio del tabaquismo entre la gente joven.<sup>(9,222)</sup>

6. **Se adopta un enfoque simplista sobre los comportamientos riesgosos de la juventud, y no se demuestran los beneficios para la salud pública en la adolescencia.** La lógica propuesta parte de un entendimiento ingenuo de los comportamientos riesgosos en la juventud, los cuales no desaparecen solo porque las figuras adultas de autoridad los desapruében o elaboren leyes para evitarlos. Existe una larga y compleja cadena de causalidad desde prohibir los sabores en los cigarrillos electrónicos hasta mejorar la salud pública, con muchas posibles desviaciones hacia consecuencias negativas y dañinas. Prohibir algo legalmente no hace que desaparezca ni garantiza que sus usuarios existentes se abstengan, sino que provoca una variedad de respuestas por parte de los consumidores. Las drogas ilícitas son objeto de prohibiciones y sanciones robustas, y sin embargo siguen siendo ampliamente consumidas y suministradas a manos del crimen. La propuesta falla en justificar la medida como una intervención exitosa de salud pública dirigida a la juventud. Sin un entendimiento realista de los comportamientos riesgosos de la juventud, es probable que el gobierno termine regulando de una manera que *incremente* el daño a la juventud por ejemplo, invitándola tácitamente a recurrir al tabaquismo.
7. **Se ignoran las consecuencias negativas de una prohibición, a pesar de que son previsibles.** En el argumento se analiza poco la gama de consecuencias negativas dañinas que podrían surgir de una prohibición a los saborizantes para vapear. Estas son bastante previsibles, y sin embargo, no se preven en la justificación presentada. Incluyen, de forma no limitativa:
  - Que pocos fumadores transiten hacia el vapeo
  - Que más vapeadores recaigan en el tabaquismo
  - Que los adolescentes fumen en vez de vapear
  - Que más adolescentes transiten hacia el vapeo de cannabinoides tales como el THC
  - Venta de líquidos para vapear saborizados a través de las fronteras
  - Más mezclas caseras de líquidos saborizados (con riesgos adicionales)
  - Comercio de líquidos para vapear y cigarrillos electrónicos en el mercado negro
  - Soluciones alternativas, como vender sabores por separado o usar sabores de comida
  - Pérdida de comercios legítimos y comercios en línea, al ser reemplazados por redes criminales o exportadores de fuera de los Países Bajos o la Unión Europea.

8. **No se demuestran los beneficios para los adolescentes ni se abordan las preocupaciones sobre los daños que puede ocasionar a las personas jóvenes.** La justificación no expone claramente los beneficios para la juventud. No demuestra que:
  - Los sabores tengan una causalidad importante en el índice de vapeo entre adolescentes
  - Una prohibición de los sabores reducirá el vapeo en adolescentes más que estimular el surgimiento de soluciones alternativas
  - Si se logra reducir el vapeo en adolescentes como se pretende, esto se traducirá en un beneficio de salud y no provocará un repunte de otros comportamientos riesgosos.
9. **Se ignoran los efectos nocivos en la población adulta de prohibir los sabores para vapear.** Cuando vapear sustituye a fumar —tanto en adultos como en adolescentes—, hay salud, bienestar y ganancias económicas para los usuarios y para la sociedad. Estos beneficios han sido ampliamente ignorados en el razonamiento presentado como fundamento de la prohibición. La meta misma del gobierno es eliminar el humo para 2040, y sustituir los cigarrillos con las alternativas libres de humo será crucial para alcanzar dicha meta.
10. **Se genera una protección regulatoria para el comercio de cigarrillos.** El argumento no reconoce que vapear es una alternativa a fumar y una ruta hacia el abandono del tabaquismo, ni que los sabores forman parte importante de la experiencia en adultos. Al obstruir esta ruta, dificultar y hacer menos atractiva en la práctica la transición para los fumadores o arriesgarse a que quienes vapean recaigan en el tabaquismo, las propuestas equivalen a una defensa normativa del comercio de cigarrillos. Si bien esta seguramente no es la intención del gobierno, bien puede ser el efecto negativo de la intervención propuesta. Es bastante posible que la prohibición a los saborizantes de cigarrillos electrónicos proteja el comercio de cigarrillos y aumente el tabaquismo, lo que resultaría en más enfermedades y muertes. En el memorándum no se da una respuesta adecuada a estas preocupaciones. El gobierno debería adoptar una «regulación proporcional a los riesgos» que incite a productores y consumidores a migrar de productos de riesgo alto a productos de riesgo bajo, más que elaborar una regulación injustificada que inhibirá la sustitución del tabaquismo.
11. **Se violan principios regulatorios importantes, incluyendo aquellos en los que se apoya el mercado interno de la Unión Europea.** La medida propuesta es desproporcionada, discriminatoria, anticompetitiva y contraria a los fines del mercado interno de la Unión Europea. Una ventaja competitiva clave de los cigarrillos electrónicos sobre los cigarrillos tradicionales es la disponibilidad de sabores diversos (distintos del sabor a tabaco).<sup>(111)</sup> La disponibilidad es importante, puesto que la mayoría de los usuarios adultos prefieren estos sabores diferentes del sabor a tabaco.<sup>(98,221)</sup> La medida propuesta prohíbe sin discriminación todos los sabores excepto uno, y no demuestra adecuadamente que todos los sabores o descriptores aparte del sabor a tabaco tengan un atractivo para la juventud.

12. **Propone una política antiliberal y no reconoce una gran oportunidad de salud pública global.** Aunque es un dictamen político, la medida parece ser demasiado antiliberal por su intrusión en los derechos de las personas adultas de proteger su propia salud, según su propia iniciativa y a su propia costa, o de simplemente usar la nicotina de una forma mucho más segura si así lo deciden. Establece un precedente para que los gobiernos utilicen riesgos potenciales para la juventud con el fin de limitar las elecciones razonables de personas adultas libres. El objetivo deberían ser medidas bien orientadas para controlar los riesgos para la juventud, no medidas generales que afectan a todos los usuarios. La política exagera ante riesgos relativamente menores y manejables, pero niega o ignora una oportunidad significativa de ayudar a millones de fumadores a deducir de forma radical los riesgos para su salud. En su papel como presidente de la Convención Marco para el Control del Tabaco en la Conferencia de las Partes de 2021, los Países Bajos deberían liderar un enfoque positivo sobre la reducción del daño por tabaco.

#### **b. Health Canada (septiembre de 2021)**

Durante septiembre de 2021, Health Canada también realizó una consulta pública sobre el uso de saborizantes en productos de nicotina para vapear (SEDN).<sup>(247)</sup> A continuación se presenta la respuesta de 4 expertos en salud pública, además de la mía:

- (i) *Respuesta de los profesores David Abrams, Raymond Niaura, David Swenor y Clive Bates: El argumento contra la prohibición de saborizantes en Canadá* ([enlace](#))<sup>(248)</sup>

#### **Resumen**

«El argumento de Health Canada para prohibir los saborizantes para vapear tal como se describe en el memorándum en que se fundamenta la medida es completamente inadecuada, y la medida no debería seguir adelante sobre dicha base. Una valoración realista, basada en evidencias, mostraría que la medida es perjudicial tanto en lo económico como en el ámbito de la salud pública. Las debilidades fundamentales se exponen en las seis secciones de esta respuesta, y se resumen en seguida:

- **Sección 1.** El objetivo, *reducir el vapeo entre la juventud*, está mal concebido. Este sería un objetivo pobre si significase más tabaquismo entre los jóvenes, menos adultos que transitan hacia el vapeo y más adultos que recaen en el tabaquismo. Todas estas consecuencias son probables. El objetivo debería ser reducir los *daños*, no solo diluir un comportamiento en una mezcla de comportamientos de consumo de tabaco y otras sustancias.
- **Sección 2.** El análisis ignora las probables consecuencias no previstas que surgirán de una prohibición a los sabores, y hace la ingenua suposición de que las personas jóvenes responderán a una prohibición de los sabores abandonando la actividad o haciendo algo virtuoso en vez de vapear.

No obstante, existe una amplia gama de posibles respuestas negativas a la prohibición de sabores, las cuales incluyen fumar, consumir otras sustancias, acceso al mercado negro y participación en él, hacer mezclas caseras y varias otras alternativas. Estas no se mencionan en la justificación.

- **Sección 3.** La justificación se basa en un entendimiento errado de las causas del vapeo en adolescentes y en una enorme sobreestimación del papel de los saborizantes. El hábito de vapear, como el de fumar, no está motivado por aditivos al producto como los sabores. Surge de causas más profundas como la genética, salud mental, influencia de los padres, entorno comunitario, etc. Ignorar las causas profundas y modificar una motivación superficial solo provocará una alteración en la mezcla de comportamientos riesgosos.
- **Sección 4.** El análisis subestima o ignora el papel significativo que vapear y los sabores de vapeo tienen en el abandono y sustitución del tabaquismo según lo evidencian múltiples fuentes: pruebas clínicas, estudios observacionales, tendencias de los datos demográficos, datos del mercado e información de analistas financieros, análisis económicos y experimentos naturales, además de miles de testimonios de los usuarios.
- **Sección 5.** Health Canada no ha elaborado la cadena de razonamiento necesaria para mostrar que una prohibición a los saborizantes tendría un efecto generalmente positivo. Tendría que mostrar que dicha prohibición influiría de manera positiva en el uso y adopción del vapeo, no llevará a un mayor tabaquismo en adolescentes, y no tendrá efectos adversos en los comportamientos de consumo de tabaco en adultos. Este error es más evidente en el análisis costo-beneficio.
- **Sección 6.** El análisis costo-beneficio en el que se apoya la justificación tiene errores fundamentales. Está construido sobre la suposición falsa de que, como una puerta de entrada, el vapeo lleva al tabaquismo en adultos y la prohibición de sabores conducirá a un menor tabaquismo en el futuro. No existen fundamentos para afirmar que existe un efecto puerta de entrada; una explicación alternativa más creíble para los datos es la «propensión común». Más del 93 % de los beneficios para la salud pública aludidos en el argumentado punto de equilibrio del análisis costo-beneficio corresponden a los *impactos relacionados con fumar* que se evitan. Empero, la evidencia sugiere que vapear es un sustituto de fumar y que lo más probable es que disuada a los adolescentes del tabaquismo. Ante un examen más minucioso, el argumento es insostenible.

(ii) *Respuesta del Dr. Konstantinos Farsalinos (2 de septiembre de 2021)*

**Comentarios sobre la Orden de Health Canada para enmendar las cláusulas 2 y 3 de la Ley sobre Tabaco y Productos para Vapear (Saborizados) y los estándares propuestos para las regulaciones a los atributos sensoriales de los productos para vapear.**

***Honorable Sra./Sr. administrador(a) de la División de  
Productos para Vapear, Health Canada***

*Como científico con un trabajo y un historial de publicaciones consolidados en el campo del tabaquismo y la reducción de los daños ocasionados por el tabaco, envío esta carta para presentar cordialmente mis opiniones con respecto al borrador de la Orden para enmendar la Ley sobre Tabaco y Productos para Vapear del gobierno federal de Canadá.*

*Veo con buenos ojos una iniciativa para fortalecer el marco regulatorio a fin de seguir reduciendo la prevalencia del tabaquismo en Canadá. Sin embargo, invito al gobierno a considerar cuidadosamente toda la evidencia relativa a los cigarrillos electrónicos y a examinar la posibilidad de que estos sean un elemento importante de la solución al problema del tabaquismo. Actualmente, los cigarrillos electrónicos parecen ser el método preferido que los fumadores usan para dejar el tabaquismo, y pueden tener un papel significativo en evitar enfermedades y muertes prematuras relacionadas con el tabaco. Esta categoría de productos puede, literalmente, salvar vidas.*

*Por lo tanto, es una causa de gran preocupación que la Ley sobre Tabaco y Productos para Vapear restrinja los sabores en productos para vapear a solamente tabaco, menta y mentol. Es importante reconocer el importante papel que los productos de cigarrillos electrónicos saborizados están teniendo en la reducción de los daños ocasionados por fumar. Desde una perspectiva de salud, la principal distinción entre los productos de nicotina se basa en la presencia o ausencia de combustión. Es bien sabido que es el humo, no la nicotina, lo que causa casi todas las enfermedades relacionadas con fumar. Los productos no combustibles tienen un papel claro que desempeñar en la reducción de la prevalencia del tabaquismo para cumplir con los ambiciosos objetivos establecidos por el gobierno.*

*En el tema del abandono del tabaquismo, las pruebas aleatorias controladas (PAC) diseñadas específicamente para explorar los efectos de fumar tabaco están arrojando evidencia creciente de que los productos para vapear (cigarrillos electrónicos) pueden ayudar a las personas a dejar el tabaquismo. Un estudio de Cochrane publicado en 2016<sup>(127)</sup> concluyó que los fumadores que utilizan un cigarrillo electrónico tenían más probabilidad de dejar el tabaquismo a los 6 meses que aquellos que recibieron un placebo. Más recientemente, una PAC sobre cigarrillos electrónicos contra terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) junto con apoyo conductual, llevada a cabo en Inglaterra, arrojó un incremento casi del doble en el índice de abandono del tabaquismo con cigarrillos electrónicos a los 12 meses.<sup>(3)</sup>*

*Una encuesta aplicada a 4618 participantes mostró que los usuarios adultos de cigarrillos electrónicos (la mayoría ex fumadores) consumían una variedad de sabores distintos del tabaco.<sup>(96)</sup> En otro estudio hecho a más de 60 000 vapeadores adultos (nuevamente, la mayoría de ellos ex fumadores), la enorme mayoría pasó tarde o temprano a consumir sabores frutales, a postre o dulces que no se parecen ni les recuerdan el sabor o la*



*experiencia de los cigarrillos de tabaco.<sup>(98)</sup> Esto indica claramente que los sabores se comercializan con el fin de satisfacer la demanda de usuarios adultos. Los saborizantes parecen contribuir tanto al placer percibido como al esfuerzo por reducir el consumo de cigarrillos combustibles o dejar el tabaquismo. Por lo tanto, aplicar restricciones normativas a los sabores podría afectar a las personas adultas que vapean actualmente. Eliminar los sabores en los cigarrillos electrónicos o aplicar otras restricciones que reduzcan el atractivo de los cigarrillos electrónicos para los fumadores anulará el propósito, las metas y los logros en salud pública que ya se han alcanzado en materia de abandono del tabaquismo.*

*Además, las políticas que restringen el acceso a los saborizantes difícilmente conseguirán los objetivos que se proponen, y es probable que tengan consecuencias no previstas. Una «prohibición de los sabores» podría incrementar los daños a adolescentes. Existe el amplio consenso de que a nadie le parece bien que las personas menores de edad vapeen. A partir de datos de Estados Unidos, han surgido preocupaciones de que el uso de cigarrillos electrónicos se ha incrementado con los años. Sin embargo, el uso es mayoritariamente infrecuente, para experimentar y muchas veces corresponde a adolescentes con antecedentes de tabaquismo.<sup>(249)</sup> Además, el incremento en el uso experimental de cigarrillos electrónicos ha coincidido con la mayor reducción en los índices de tabaquismo en adolescentes, los cuales hoy en día están en mínimos históricos. Los sabores son apenas la tercera razón principal por la que los adolescentes de Estados Unidos consumen cigarrillos electrónicos. Pero incluso si una prohibición de los saborizantes reduce de forma marginal el comportamiento ilícito, tengo que preguntar: ¿cuántas vidas adultas estamos dispuestos a poner en riesgo, y cuántos fumadores perderán la oportunidad de reducir los riesgos para su salud con tal de alcanzar dicho objetivo? Un estudio reciente encontró que los sabores distintos del tabaco no se relacionan con la iniciación del tabaquismo en la juventud más que los sabores a tabaco, pero sí se vinculan con un mayor abandono del tabaquismo en adultos.<sup>(8)</sup> Además, una prohibición de los sabores no evitaría que los adolescentes que desean adoptar dicho comportamiento busquen otras fuentes legales de sabores, como productos utilizados en la industria alimentaria. Esto de hecho generará un mercado descontrolado en términos de calidad y regulación de los productos. Otros estudios han reportado que la restricciones a la disponibilidad de cigarrillos electrónicos podrían incluso fomentar el tabaquismo.<sup>(250,251)</sup> En última instancia, la evidencia de que la prohibición de saborizantes reducirá el vapeo en menores de edad es insuficiente, pero sí hay evidencias de que semejante prohibición podría no alcanzar el objetivo y perjudicar a los fumadores adultos. La Unión Europea tiene en vigor un marco regulatorio sobre los cigarrillos electrónicos que incluye una prohibición de las ventas a menores de edad. La mejor estrategia para evitar consecuencias indeseables sería, sin duda, implementar y hacer cumplir de manera estricta la actual regulación sobre la venta prohibida a menores.*

*Asimismo, como es el caso en todo el mundo, hay muchos fumadores en Canadá que no pueden o no desean dejar el tabaquismo, en particular las personas de ámbitos pobres y rezagados de la sociedad, para quienes abandonar ese hábito resulta más difícil. Este enorme grupo —que incluye a personas con enfermedades mentales— podría beneficiarse de transitar hacia productos libres de tabaco. A este respecto, es fundamental que los fumadores adultos conozcan la existencia de tales productos innovadores y reciban información imparcial, confiable y precisa sobre su riesgo relativo.*





*No obstante, someter a los cigarrillos electrónicos y otros productos sin combustión a las mismas restricciones que los cigarrillos combustibles puede derivar en consecuencias no deseadas. En la práctica, equivale a dar información incorrecta a los fumadores sobre los riesgos relativos de los cigarrillos electrónicos en comparación con los cigarrillos de tabaco, desanimarlos de hacer la transición y, con el tiempo, favorecer a la industria tabacalera. ¿Cómo es esto posible? Como lo declara el Royal College of Physicians:<sup>(2)</sup> «Si el enfoque [reacio al riesgo, precautorio] también hace que los cigarrillos sean menos accesibles, agradables o aceptables, más caros, menos amigables con el consumidor o farmacológicamente menos eficientes, o si inhibe la innovación y el desarrollo de productos nuevos y mejorados, entonces estará ocasionando daños al perpetuar el tabaquismo.» (Sección 12.10 página 187)*

*Una implementación de restricciones para los cigarrillos electrónicos similares a las del tabaco va asimismo contra el principio de proporcionalidad de riesgos, un enfoque fundamental al preparar marcos regulatorios de salud pública, y contradice la avasalladora evidencia sobre el menor potencial nocivo de los cigarrillos electrónicos en comparación con el tabaquismo. Semejante propuesta de seguro resultará en daños netos a la salud pública y perjudicará a la población fumadora.*

*Por último, reitero que, si bien me parece buena noticia que formulen restricciones más estrictas para el consumo de cigarrillos, prohibir los cigarrillos electrónicos saborizados desalentará la transición de los fumadores a estos últimos, lo cual tendrá la consecuencia no deseada de sostener y prolongar el tabaquismo. En vez de eso, las autoridades deberían enfocarse en hacer cumplir con éxito el marco normativo actual, que prohíbe la venta de estos productos a menores de edad.*

*Con todo respeto, solicito al gobierno evaluar con cuidado el papel de los saborizantes de productos no combustibles tales como los cigarrillos electrónicos, particularmente en la reducción de la prevalencia del tabaquismo y la prevención de enfermedades y muertes relacionadas con el tabaco. Aceptaré de buen grado la oportunidad de contribuir en cualquier consulta si se decide organizar un evento de ese tipo.*

**Nota:** *En mi correo electrónico, también incluyo el borrador de una encuesta transversal en línea a casi 70 000 usuarios adultos de cigarrillos electrónicos en Estados Unidos con la que se examinaron sus patrones de consumo de saborizantes.<sup>(98)</sup> El estudio se envió en respuesta al documento Advance Notice of Proposed Rulemaking (ANPRM) de la FDA estadounidense, el cual se publicó en 2018 para solicitar información relacionada con el papel de los sabores en el uso de productos de tabaco entre la población.*

*Sinceramente,*

**Konstantinos Farsalinos, MD, MPH**

*Investigador asociado externo de la Universidad de Patras, Grecia — Escuela de Salud Pública, Universidad de Ática Occidental, Grecia — Reconocimiento de investigador citado con frecuencia 2019*

## 7. DIMENSIÓN DEL CONSUMIDOR: LO QUE DICEN LOS CONSUMIDORES SOBRE LOS SABORES?

Los consumidores no han recibido un «lugar en la mesa» del debate sobre el papel de la reducción del daño por tabaco en el control del tabaco. Debe rectificarse este error.

En la presente sección se expone el revelador testimonio de usuarios/consumidores de SEDN saborizados. Estos testimonios deberían tomarse en cuenta al argumentar desde el punto de vista de los consumidores, pues se basa en varios tipos de evidencia (forense, registros telefónicos, identificaciones, registros financieros, testigos, etc.).

A continuación se presentan los enlaces a literalmente miles de testimonios de consumidores sobre cómo los productos de nicotina (saborizados) han mejorado su calidad de vida y, en muchos casos, los han salvado de una muerte prematura. ¡Yo soy uno de esos consumidores!

Para demostrar la opinión general de los consumidores, he seleccionado ciertas opiniones de consumidores y otros defensores de su salud provenientes de diversas partes del mundo en torno a los saborizantes.

### a. [Consulta sobre los cigarrillos electrónicos en los Países Bajos \(Overheid.nl\)](#)

#### Consumidores y defensores de la salud de los consumidores

En diciembre de 2020 se publicó una consulta pública sobre el uso de cigarrillos electrónicos y la entrada de una prohibición a los saborizantes en los Países Bajos.<sup>(252)</sup> La consulta fue organizada por el Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes neerlandés y fue llevada a cabo por el Instituto Trimbos. Varios defensores de los consumidores de nivel 1 y nivel 2, así como personas influyentes en materia de salud pública, enviaron sus respuestas y opiniones detalladas sobre la propuesta. Michael Landl, director de la Alianza Global de Vapeadores, argumentó en contra de que se adoptara la prohibición a los sabores. Declaró que «vapear con saborizantes es una opción para dejar de fumar y que reduce de forma significativa el daño al usuario, a la vez que incrementa las posibilidades de éxito.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(253)</sup>

Lorenzo Montanari, director ejecutivo de la Alianza de Derechos de Propiedad y vicepresidente de Asuntos Internacionales de Estadounidenses por la Reforma Fiscal, dijo que «prohibir los saborizantes podría llevar a sostener y prolongar el tabaquismo, ya que perjudicaría a una herramienta para la reducción del daño... prohibir los sabores para vapear, en la práctica desinforma a los fumadores con respecto a los riesgos relativos de los cigarrillos electrónicos y limita la utilidad del vapeo como una herramienta de reducción del daño por tabaco.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(254)</sup>

Un participante de nivel 1 fue Maria Chaplia, gerente de Investigación en el Centro de Elecciones de los Consumidores. En sus palabras, «un estudio longitudinal representativo de más de 17 000



ciudadanos estadounidenses, durante un período de cinco años, mostró que los adultos que consumían productos para vapear saborizados tenían más probabilidades de dejar de fumar cigarrillos en comparación con las personas vapeadoras que solían consumir productos de tabaco saborizado. Cuando se comparan ambos grupos —quienes consumían saborizantes y quienes consumían sabores de tabaco, los vapeadores que consumían saborizantes eran 2.3 veces más propensos a dejar de fumar que quienes consumían productos con sabor a tabaco.» Añadió que los adultos encuentran más satisfactorio vapear que fumar cuando hay saborizantes de por medio. Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(255)</sup>

### Defensores en materia de salud pública

Dustin Dahlmann, presidente de la Alianza Europea Independiente de Vapeadores, dijo que «los sabores distintos del tabaco son un factor significativo en el éxito de los fumadores que intentan dejar el tabaquismo.» En particular, criticó la idea equivocada de que los saborizantes conducen al consumo en menores de edad. «Los líquidos para vapear con sabores distintos del tabaco no son una puerta de entrada para que la juventud comience a fumar. No hay evidencia de una asociación entre los sabores para vapear y una consecuente iniciación en el tabaquismo», escribió. Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(256)</sup>

Varios defensores en materia de salud pública, incluidos Clive Bates, David Abrams, Konstantinos Farsalinos, Lynne Dawkins, Jean-Francois Etter, Peter Hajek, Ron Borland, Jacques Le Houezec, Lion Shahab, Karl Erik Lund, Raymond Niaura, David Sweanor y Umberto Tirelli presentaron una respuesta colectiva. En ella, argumentaron que una prohibición a los sabores es una medida del tipo «guerra contra las drogas» contra la nicotina, se basa en argumentos falsos y engañosos sobre los cigarrillos electrónicos, ignora los efectos perjudiciales de las prohibiciones a los sabores y hace declaraciones erradas sobre el vapeo entre la juventud y los efectos «puerta de entrada». Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(257)</sup>

En su exposición, Christopher Snowdon, jefe de economía de estilos de vida en el Instituto de Asuntos Económicos, señaló que «las personas que vapean rara vez consumen líquidos para cigarrillos electrónicos sin sabor. El saborizante a 'tabaco' solo se parece vagamente al verdadero sabor de este; bien es un sabor artificial, como cualquier otro. A algunos les gusta, a otros no. Para motivar a los fumadores a transitar al vapeo, es importante tener una gama amplia de sabores disponible.» Añadió que pocos vapeadores citan los sabores como un motivo para comenzar a vapear, y explica que los fumadores empiezan a vapear y continúan haciéndolo debido a la amplia variedad de sabores disponible. Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(258)</sup>

El Centro de Excelencia para la Aceleración de la Reducción del Daño (CoEHAR) declaró que «una prohibición de los sabores no puede reducir de forma sustancial el uso de cigarrillos electrónicos entre la juventud, ya que la curiosidad es el principal motivo para que los jóvenes experimenten con cigarrillos electrónicos.» Polosa después escribió que «una prohibición de los sabores sin duda reducirá el número de adultos que dejan con éxito el tabaquismo sustituyendo los cigarrillos con cigarrillos electrónicos. Un estudio de Estados Unidos calculó que los adultos menores de 55 años de edad que usan cigarrillos electrónicos con sabores distintos del tabaco eran 228 % más exitosos al dejar de fumar que los adultos que usaban cigarrillos electrónicos con sabor a tabaco. Otro estudio encontró que los adultos que dejan el tabaquismo por cigarrillos electrónicos saborizados eran 283 % más exitosos al abstenerse de fumar durante un año o más que los adultos que usaban cigarrillos electrónicos con sabor a tabaco.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(259)</sup>

## **b. El informe SCHEER de la Unión Europea sobre los cigarrillos electrónicos**

### Defensores de los consumidores

En 2020, el Comité Científico sobre Salud, Medio Ambiente y Riesgos Emergentes (SCHEER) de la Unión Europea publicó un informe que argumentaba contra los beneficios de salud de los cigarrillos electrónicos.<sup>(220)</sup> En este informe, hacían una solicitud pública de opiniones. Varios defensores de los consumidores de nivel 1 y 2, así como personas influyentes en materia de salud pública, enviaron sus respuestas. La Alianza Global de Vapeadores (AGV) publicó un informe que criticaba varias declaraciones del SCHEER.<sup>(260)</sup> Con respecto a los sabores, la AGV dijo que «el vapeo con saborizantes es una herramienta fundamental para que los fumadores adultos dejen el tabaquismo. Ha logrado lo que la legislación y los impuestos no pudieron. Al no recordar a las personas vapeadoras sobre el sabor del tabaco, los saborizantes tienen más posibilidades de mantenerlas alejadas de los cigarrillos tradicionales.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(260)</sup>

La respuesta de los Defensores de la Reducción del Daño por Tabaco de Europa (ETHRA, por sus siglas en inglés) argumentó que los saborizantes eran un componente necesario del abandono del tabaquismo. «Los sabores atractivos son factores cruciales en la eficiencia de los cigarrillos electrónicos para el abandono del tabaquismo, y tienen la misma razón de ser que los productos de terapia de reemplazo de la nicotina con una gama de sabores frutales y de menta/mentolados.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(261)</sup>

La respuesta del Centro de Elecciones de los Consumidores (CCC, por sus siglas en inglés) a la consulta pública señaló que los sabores desempeñan un papel clave en ayudar a los fumadores a dejar el tabaquismo, y al legislación debe reflejar eso.<sup>(242)</sup> «Los resultados de la [encuesta longitudinal de la Escuela de Salud Pública de Yale](#)<sup>(8)</sup> halló que, 'en relación con los saborizantes del tabaco para vapear, los cigarrillos electrónicos con sabores distintos de tabaco no tienen relación con una mayor iniciación de los jóvenes en el tabaquismo», señaló. «Pero sí se relacionan con mayores probabilidades de abandono del tabaquismo entre adultos.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(262)</sup>

### Expertos en salud pública

En su respuesta a la consulta, Clive Bates criticó la sugerencia del SCHEER de que el atractivo de los saborizantes sea algo malo. Argumentó que el hecho de que los saborizantes sean atractivos es algo bueno, pues disuade a los fumadores de los cigarrillos tradicionales y los encamina hacia los productos para vapear. Dijo que «en una situación en la que 26 % de los adultos de la Unión Europea fuman y aproximadamente 700 000 mueren cada año como resultado de ello, la disponibilidad de una alternativa atractiva de bajo riesgo les da la opción a los fumadores de cambiarse y reducir enormemente sus riesgos personales, según su propia iniciativa y asumiendo ellos mismos el costo, *porque la idea les resulta atractiva*.» Su exposición completa puede leerse [aquí](#).<sup>(263)</sup>

**c. Consulta de Health Canada sobre los  
SEDN/productos de nicotina para vapear**

La consulta sobre las regulaciones y la orden propuestas a los productos para vapear fue una consulta en línea que se cerró el 2 de septiembre.<sup>(264)</sup>

**Defensores en materia de salud pública**

Como se mencionó, Clive Bates publicó una respuesta colectiva con los profesores David Abrams, Raymond Niaura y David Sweanor. En las seis secciones del documento de 17 páginas, argumentaron que el objetivo estaba mal concebido, que el análisis ignoraba las consecuencias no previstas, que la justificación de dicha acción se basaba en un entendimiento erróneo del vapeo en adolescentes, que el análisis subestimaba o ignoraba el papel de vapear y los sabores para vapear en el abandono del tabaquismo, que Health Canada no había mostrado que dicha acción fuese de beneficio mutuo y que el análisis costo-beneficio estaba errado. «El argumento de Health Canada para prohibir los saborizantes para vapear tal como se describe en el memorándum en que se fundamenta la medida es completamente inadecuada, y la medida no debería seguir adelante sobre dicha base. Una valoración realista, basada en evidencias, mostraría que la medida es perjudicial tanto en lo económico como en el ámbito de la salud pública», señalaron. Su respuesta puede leerse [aquí](#).<sup>(248)</sup>

## 8. CONSECUENCIAS IMPREVISTAS DE LAS PROHIBICIONES A LOS SABORES (EN SEDN/PRODUCTOS DE NICOTINA PARA VAPEAR)

Cuando los reguladores nacionales consideran prohibir los saborizantes para detener la iniciación del tabaquismo entre los jóvenes, deben estar conscientes de las posibles consecuencias imprevistas de dichas prohibiciones. Ante los conocidos daños de fumar, es confuso por qué un gobierno o autoridad de salud pública desearía intervenir para regular los cigarrillos electrónicos de una forma que degrada la ventaja competitiva de estos en relación con los cigarrillos y le da un apoyo anticompetitivo al comercio de cigarrillos. El Royal College of Physicians (Londres) ha explicado este problema:<sup>(2)</sup>

Royal College of Physicians. Nicotina sin humo: La reducción del daño por tabaco. [Nicotine without smoke: tobacco harm reduction.] Londres: RCP; 2016. [enlace] (Sección 12.10 página 3 de 17).

*Sin embargo, si [una actitud aversa al riesgo y precautoria] también hace que los cigarrillos electrónicos sean menos accesibles, agradables o aceptables, más caros, menos atractivos para los consumidores o menos eficaces farmacológicamente, o si inhibe la innovación y el desarrollo de productos nuevos y mejorados, entonces causa daño al perpetuar el tabaquismo. Lograr este equilibrio es difícil.*

### a. Posibles consecuencias imprevista de las prohibiciones a los sabores (en SEDN /productos de nicotina para vapear)

**B (i) Clive Bates, de [Counterfactual Consulting](#), explica cómo dichas medidas podrían perpetuar el tabaquismo, y los daños relacionados incluyen:<sup>(248)</sup>**

- *Menor abandono del tabaquismo en adultos.* Los fumadores adultos están en un riesgo mucho mayor y más inmediato de sufrir enfermedades graves que cualquier vapeador adolescente. Si Canadá desea trabajar hacia el Objetivo de Desarrollo Sostenible de reducir las enfermedades no transmisibles a un tercio para 2030, necesitará un enfoque ininterrumpido en el abandono del tabaquismo entre adultos. Los daños evitados por un adulto de mediana edad que deja de fumar son dos veces mayores que el daño que se evita al prohibir el vapeo en un adolescente que, de otra forma, no habría consumido nicotina.
- *El daño a adolescentes causado por el tabaquismo en adultos.* La acción de fumar en los padres u otros adultos cercanos perjudica a los jóvenes mediante una relación de modelo a seguir que se ha transmitido durante generaciones; eso tiene como consecuencia impactos en el bienestar y la economía familiar, cargas de cuidado y dolor asociadas con la muerte o incapacidad, y exposición directa al humo del tabaco.

Las personas jóvenes menos aventajadas (los más propensos a fumar) se benefician de la disponibilidad de productos para vapear atractivos como opción para dejar de fumar más adelante en su vida.

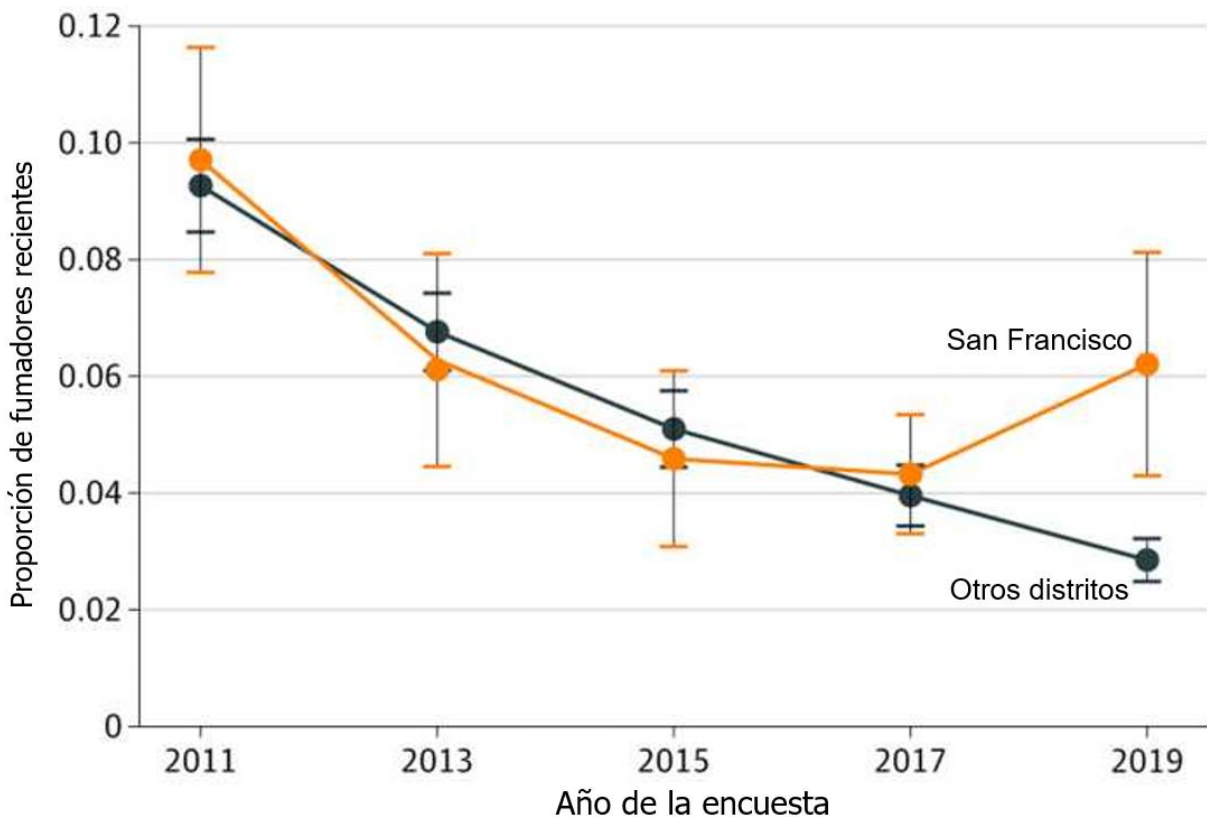
- *Menor abandono del tabaquismo en adolescentes.* Puede ser benéfico que la opción de vapear entra a la misma arena que el tabaquismo en jóvenes adultos, ya que estos fumarán en caso de no tener dicha opción.
- *Menor disuasión de jóvenes del tabaquismo durante la iniciación o poco después.* Hay evidencias de nivel demográfico que muestran que vapear funciona como disuasorio de fumar entre personas jóvenes de Estados Unidos. Esto es consistente con las tendencias de la población adolescente observadas en EE. UU. Las políticas que reducen el vapeo entre adolescentes seguramente reducirán el impacto un efecto de disuasión y, con ello, ocasionarán un incremento relativo del tabaquismo y sus daños.
- *Mayor actividad en el mercado negro.* Inevitablemente se formará un mercado negro con versiones no reguladas de productos prohibidos; la pregunta es cuán grande será y cuán rápido crecerá. Incluso si es menor que el actual mercado legítimo, será más perjudicial, ya que incrementará la exposición de las personas jóvenes a una gama de sustancias ilegales y redes criminales, así como productos de vapeo no regulados. Una prohibición a los sabores para vapear podría constituir un portal hacia el cannabis, opioides y actividades criminales al fomentar el contacto con redes criminales. Los emprendedores jóvenes también tendrán la capacidad de conseguir y vender productos ilícitos para los cuales haya una demanda continua, y con ello ingresarán en las cadenas de suministro del crimen como actores económicos.
- *Incremento en la preparación casera e informal de saborizantes.* Las prohibiciones a los sabores aumentará los riesgos que surgen de una higiene deficiente y la experimentación con ingredientes, incluido el comercio mayorista de líquidos de nicotina altamente concentrados que no estarían permitidos ni serían necesarios en un ambiente de consumo normal.
- *Soluciones alternativas.* Las ventas de agentes saborizantes continuará en la forma de aditivos para alimentos o bebidas, o con propósitos como la aromaterapia. En la medida en que estos usos son exitosos y extendidos, podrían mitigar algunos de los daños enumerados arriba a la vez que seguir ilustrando la inviabilidad de tales regulaciones.

## **b. Estudios seminales: El impacto de las prohibiciones a los saborizantes en la prevalencia y el abandono del tabaquismo**

### **Estudio seminal de Abigail Friedman:**

En 2018, una gran mayoría de los votantes de San Francisco aprobaron una medida para prohibir los productos de tabaco saborizados.<sup>(265)</sup> Si bien al inicio esto fue celebrado por muchos defensores en salud pública, más adelante un estudio reveló que había consecuencias negativas imprevistas: un incremento en el tabaquismo entre la juventud desde el momento en que la prohibición entró en

vigencia (véase tabla 8). Publicado en 2021, el estudio de la profesora Abigail Friedman proporcionó la base científica para las «consecuencias imprevistas» de las prohibiciones a los saborizantes: «La prohibición de sabores en San Francisco se relacionó con más del doble de probabilidades de tabaquismo reciente entre alumnos de secundaria menores de edad en relación con los cambios concurrentes en otros distritos (proporción ajustada de probabilidades, 2.24 [95% CI, 1.42-3.53];  $P = .001$ )»<sup>(9)</sup>



**Tabla 8:** Tendencias de consumo reciente (últimos 30 días) de cigarrillos combustibles entre estudiantes de secundaria menores de 18 años.<sup>(9)</sup>

- **Una oportunidad desaprovechada para ayudar a más fumadores a dejar los cigarrillos**

Los adultos que vapean sabores distintos del tabaco tienen más del doble de propensión a dejar de fumar que quienes vapean sabores de tabaco: «Vapear sabores distintos del tabaco no estaba más relacionado con la iniciación en el tabaquismo entre jóvenes que vapear sabores a tabaco (AOR en jóvenes, 0.66; 95% CI, 0.16-2.76;  $P = .56$ ), pero se asoció con un aumento en el abandono del tabaquismo en adultos (AOR in adults, 2.28; 95% CI, 1.04-5.01;  $P = .04$ ).»<sup>(8)</sup>

- **Comercio ilícito: Las personas acudirán al mercado negro para conseguir sabores**

En el informe «Por qué importan los sabores» del Centro de Elecciones de los Consumidores, los autores señalan: «Como las prohibiciones siempre lo hacen, una sobre los productos para vapear saborizados genera un incentivo para que algunas personas sigan ofreciendo los mismos productos de forma ilegal. Si bien esto puede sonar exagerado para algunos, las investigaciones en los estados de Nueva York, Nueva Jersey y Massachusetts ya han mostrado el surgimiento de un acelerado mercado negro en respuesta a las prohibiciones de sabores. Las autoridades de Massachusetts han señalado públicamente que la prohibición a los sabores en el estado inflará su mercado ilícito de tabaco, lo que significa más de 10 000 millones de dólares.»<sup>(242)</sup>



El informe recurre a evidencias de este fenómeno en el estado de Nueva York: «Un fabricante de líquido para vapear en el estado de Nueva York, quien le dijo a Filter que había adquirido 10 galones de nicotina líquida antes de que la prohibición estatal entrara en vigor, acaba de arrendar una nueva propiedad para producir y vender sabores caseros a cientos de clientes consolidados. 'Me alcanza para unos años', declaró.»<sup>(266)</sup>

Y de Sídney, Australia: «Una crítica a las restricciones propuestas es que podrían generar consecuencias imprevistas, como el surgimiento de mercados negros o la migración al tabaco. Racher, una mujer de 24 años de Sídney, declaró a The Feed que, a pesar de haber transitado al consumo de cigarrillos electrónicos ocho meses antes por motivos de salud, prefería simplemente comprar tabaco que tener que arreglárselas para conseguir nicotina líquida.»<sup>(267)</sup>

- **Las personas cruzan fronteras para comprar sabores en jurisdicciones legales**

Otra advertencia sobre las prohibiciones a los sabores en el informe del Centro de Elecciones de los Consumidores: «En muchos casos, los consumidores responderán a una prohibición de los sabores comprando sus productos saborizados preferidos en donde sean legales, en otro estado o en fronteras internacionales, y llevándolos a casa. Esto es especialmente cierto para poblaciones que se encuentran cerca de jurisdicciones alternativas y con libertad de viaje (estados de Estados Unidos, la Unión Europea). Por ejemplo, el estado de Massachusetts prohibió hace poco todos los productos de tabaco y vapeo saborizados. Como resultado, los consumidores compraron en masa dichos productos en los estados cercanos de Nueva Hampshire y Rhode Island (los cuales no tienen semejantes prohibiciones). El tamaño de ese traslado en el consumo fue considerable. Las ventas de productos en Nueva Hampshire subieron hasta 150 %, lo que generó 9 millones de dólares adicionales en impuestos en comparación con el año previo (antes de la prohibición en Massachusetts). Las ventas de productos saborizados en Rhode Island subieron hasta 157 % y generaron 5.7 millones de dólares adicionales en impuestos. Es razonable suponer que los consumidores en jurisdicciones con una ubicación similar responderán simplemente comprando esos productos ilícitos en jurisdicciones no sean legales.»<sup>(242)</sup>

### **B (ii) Estudio seminal de Shannon Gravely et al.**

La Encuesta sobre Tabaquismo y Vapeo en Cuatro Países del Proyecto Internacional de Control del Tabaco (ITC 4CV, por sus siglas en inglés)<sup>(268)</sup> es un estudio concertado de encuestas en línea paralelas llevadas a cabo en Canadá, EE. UU., Inglaterra y Australia. La autora principal, Shannon Gravely, informó que:

- La mayoría de las personas que vapean y consumen productos de nicotina para vapear (PNV) con sabores distintos del tabaco se oponen a las restricciones a los sabores.
- Las respuestas conductuales predichas para una prohibición a los PNV saborizados fueron diversas, y variaron de manera importante según la condición de fumador y vapedor y el nivel de apoyo hacia alguna política de restricción a los sabores.
- La mayoría de los vapedores dijeron que si se prohibieran los sabores distintos del tabaco ellos seguirían vapeando un sabor disponible o encontrarían la forma de conseguir sabores.



## 9. PROBLEMAS QUE DEBEN ABORDARSE

### a. **Uso de SEDN/cigarrillos electrónicos por personas que nunca han fumado y menores de edad**

Los científicos y reguladores tienen especial preocupación por la juventud. Fumar —o consumir cualquier sustancia— sin duda es indeseable para este grupo de edad. A pesar de la prohibición a la venta de cigarrillos de tabaco que se han adoptado en todo el mundo, los menores de edad siguen empezando a fumar. La prevención del tabaquismo debe ser la prioridad en torno a este grupo. Existe una preocupación razonable sobre el uso de cigarrillos electrónicos por personas que nunca han fumado. Los estudios que examinan la condición de fumador de usuarios de cigarrillos electrónicos adultos muestran que son predominantemente fumadores activos o ex fumadores. En el análisis más reciente del Reino Unido, 2.9 % de los fumadores actuales de cigarrillos electrónicos nunca fumaron; representan el 0.3 % de la población que nunca ha fumado.<sup>(135)</sup> En la Unión Europea, solo el 0.2 % de las personas que nunca han fumado usaban cigarrillos electrónicos en 2014, y el consumo de nicotina diario era raro (0.04%).<sup>(39,136)</sup> Se han observado patrones similares de uso en la población adulta de Estados Unidos y en otros países.<sup>(56,269–276)</sup> Por lo tanto, la evidencia actual sugiere que el patrón de consumo de cigarrillos electrónicos por adultos es favorable para la salud pública, ya que los productos no son atractivos para personas que nunca han fumado. Obviamente, se requiere un seguimiento continuo para identificar con rapidez cualquier cambio en los patrones de consumo.

Otro asunto que ha generado gran controversia es el uso de cigarrillos electrónicos entre adolescentes. En 2016, el Cirujano General de Estados Unidos declaró que los cigarrillos electrónicos eran una preocupación importante de salud pública en un informe en el que se presentaba un gran incremento en el uso entre adolescentes de 2011 a 2016.<sup>(277)</sup> Se presentaron hallazgos de dos grandes encuestas a jóvenes de Estados Unidos: la Encuesta Nacional de la Juventud sobre Tabaco (NYTS) y el Estudio Monitoreando el Futuro (MTF).<sup>(278–281)</sup> Si bien los valores de uso en algún momento y en el tiempo reciente (últimos 30 días) han aumentado con el tiempo, el informe no analizaba en detalles la frecuencia de uso ni el historial de tabaquismo entre los usuarios de cigarrillos electrónicos. Diferenciar entre la experimentación y el uso regular es importante para determinar tanto el riesgo para la salud como la probabilidad de convertirse en usuarios de largo plazo. El consumo de nicotina también es importante para determinar el potencial de dependencia. La NYTS 2014 encontró que la mayoría de los usuarios de cigarrillos electrónicos también habían utilizado otros productos del tabaco, si bien el uso frecuente entre personas que nunca habían fumado era raro.<sup>(282)</sup> Un análisis del MTF 2014 arrojó hallazgos similares.<sup>(283)</sup> Además, la mayoría de los usuarios adolescentes no usaban cigarrillos electrónicos con contenido de nicotina.<sup>(283)</sup> Los datos de la NYTS 2015 revelaron que, si bien el 11.1 % de los menores de edad de Estados Unidos informaron haber usado un cigarrillo electrónico por lo menos una vez en los últimos 30 días (es decir, eran usuarios activos), solo 1.7 % había usado un cigarrillo electrónico en al menos 20 de los últimos 30 días (es decir, eran usuarios frecuentes).<sup>(284)</sup> Más importante, solo 0.3 % de los jóvenes que nunca habían fumado dijeron haber usado cigarrillos electrónicos en al menos 20 de los últimos 30 días, y solo 0.2 % los había usado todos los días. En 2018 y 2019 respectivamente, 0.44 % y 1.38 % de los jóvenes

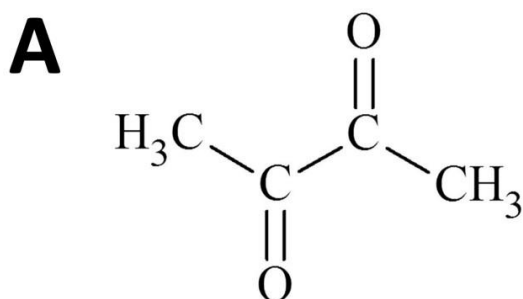
que nunca habían fumado dijeron haber usado cigarrillos electrónicos con frecuencia.<sup>(132,249)</sup> Los menores de edad fumadores eran más propensos a ser usuarios activos de cigarrillos electrónicos que los menores de edad que nunca habían fumado.<sup>(132,249)</sup> Otro problema que puede generar confusión en torno al uso de cigarrillos electrónicos, según lo reportan las encuestas de población de EE. UU., es el uso de estos dispositivos para inhalar marihuana. Esta ha sido una tendencia reciente en EE. UU., y un estudio reciente mostró que casi 70 % de los usuarios de cigarrillos electrónicos han consumido por lo menos una vez marihuana en un cigarrillo electrónico.<sup>(249)</sup> Desafortunadamente, la encuesta solo indagó en el consumo de marihuana por lo menos una vez; por lo tanto, no es posible determinar qué proporción de los participantes podrían usar cigarrillos electrónicos de forma predominante o exclusiva para el consumo de marihuana. Los resultados del Estudio Monitoreando el Futuro, otra escuela nacional en escuelas de los Estados Unidos, indican que hay una superposición significativa entre el consumo de marihuana, cigarrillos y cigarrillos electrónicos.<sup>(285)</sup> Un estudio reciente concluyó que los datos de la NYTS 2017, 2018 y 2019 indican que la dependencia de cigarrillos electrónicos siguió siendo rara entre jóvenes que nunca habían consumido ningún otro producto de tabaco. En el Reino Unido se han observado tendencias similares: una experimentación considerable entre jóvenes, pero poco uso regular.<sup>(286,287)</sup> Un análisis de 5 encuestas transversales del Reino Unido arrojó que la mayor parte de la experimentación con cigarrillos electrónicos no se tradujo en un uso regular, mientras que los niveles de uso regular entre jóvenes que nunca habían fumado eran bajos.<sup>(287)</sup>

Otra pregunta fundamental de investigación es si los cigarrillos electrónicos pueden actuar como puerta de entrada hacia o desde el tabaquismo en adolescentes que nunca habían fumado. Hay evidencias de que el uso de cigarrillos electrónicos en el nivel de referencia se asocia con un tabaquismo posterior.<sup>(288–292)</sup> Un metaestudio estimó que el uso de cigarrillos electrónicos puede triplicar o cuadruplicar las posibilidades de consumir cigarrillos de tabaco.<sup>(293)</sup> Si bien los autores concluyeron que existe una conexión causal, principalmente porque se estableció una temporalidad, también se ha observado una asociación temporal inversa. Leventhal et al. informaron que el dato de referencia haber usado por lo menos una vez un producto de tabaco combustible se asociaba positivamente con el consumo de cigarrillos electrónicos en un seguimiento tanto a los 6 como a los 12 meses.<sup>(288)</sup> Una explicación alternativa para la hipótesis de puerta de entrada es que los factores comunes podrían llevar tanto al consumo de cigarrillos electrónicos como al de cigarrillos de tabaco. Tales factores incluyen la búsqueda de sensaciones, impulsividad y tendencia a adoptar comportamientos riesgosos y controvertidos, lo cual podría predisponer a los jóvenes a probar tanto los cigarrillos electrónicos como los cigarrillos de tabaco.<sup>(294)</sup> Esto remite a la teoría de la propensión común,<sup>(295,296)</sup> la cual podría explicar la tendencia de las personas jóvenes a experimentar con el tabaquismo y los cigarrillos electrónicos. Otro apoyo para la teoría de la propensión común surge de datos que de manera consistente muestran una marcada disminución en las tasas de tabaquismo de 2011 a 2020, a pesar de la creciente experimentación en el uso de cigarrillos electrónicos.<sup>(297)</sup> Es necesario dar seguimiento continuo a los índices de tabaquismo y de consumo de cigarrillos electrónicos entre los menores de edad para determinar si los segundos funcionan como puerta de entrada al tabaquismo o como disuasorio de este.

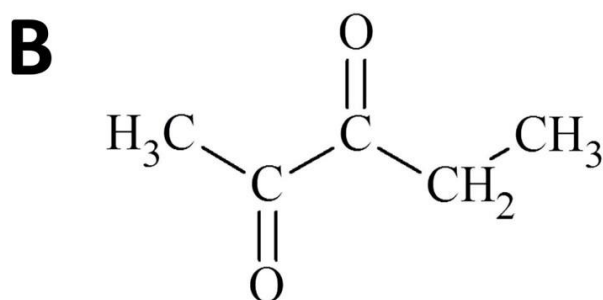
## b. Aspectos de SEGURIDAD de los sabores

Un ejemplo de compuestos cuya ingestión es segura pero que generan preocupaciones de seguridad cuando son inhalados son el diacetilo y el acetil propionilo. El diacetilo (también llamado 2,3-butanodiona, CAS 431-03-8; véase tabla 9) es una dicetona. Se trata de un líquido volátil cuya temperatura de ebullición es 88 °C.<sup>(298)</sup> Tiene una concentración de umbral de olor baja, aproximadamente 0.05 a 4 µg/l en agua,<sup>(298,299)</sup> y 0.01 a 0.02 ppb en aire.<sup>(300)</sup> Brinda un sabor mantecoso y cremoso. Se encuentra de forma natural en alimentos, pero también se usa como agente saborizante sintético en mantequilla, cocoa, caramelo, productos lácteos, café y bebidas alcohólicas;<sup>(301)</sup> asimismo, se produce de manera endógena.<sup>(302)</sup> Hay muchas formas de producir diacetilo artificialmente.<sup>(298,302)</sup> También es un subproducto de la fermentación. En las células de mamíferos, el diacetilo se metaboliza en acetona a través de la reductasa de diacetilo. Esta enzima está presente en el hígado, riñones y epitelio respiratorio de ratas.<sup>(298,303-306)</sup> Existen rutas metabólicas adicionales en los pulmontes.<sup>(307,308)</sup>

El acetil propionilo (también llamado 2,3-pentanediona, CAS No. 600-14-6; véase tabla 9) también es una  $\alpha$ -dicetona. Se trata de un líquido amarillento con un punto de ebullición de 108 °C.<sup>(298)</sup> Su concentración de umbral de olor es 0.01-0.02 ppb en el aire y 30 µg/l en agua. Brinda un sabor mantecoso. También se encuentra de forma natural en carne, mariscos, frutas y bebidas alcohólicas.<sup>(109)</sup> Puede producirse de manera artificial por métodos diferentes.<sup>(298)</sup> En células de mamíferos, es reductasa de diacetilo metabolizada.<sup>(303)</sup>



Diacetyl (2,3-butanedione)



Acetyl propionyl (2,3-pentanedione)

**Tabla 9:** Estructuras químicas del diacetilo (A) y el acetil propionilo (B).

Ambos compuestos se consideran seguros para la ingestión, pero existen preocupaciones sobre sus efectos locales en los pulmones cuando se inhalan. Se ha sugerido que la inhalación de diacetilo puede estar asociada con el desarrollo de bronquiolitis obliterante, una enfermedad caracterizada por alteraciones irreversibles en los bronquiolos que lleva a un estrechamiento concéntrico o incluso a la obliteración completa del conducto de aire. La bronquiolitis obliterante es una enfermedad asociada con disfunción crónica del tejido después de un trasplante de pulmón.<sup>(309)</sup> Se diagnostica mediante biopsia de pulmón, pero puede que no se dé tal diagnóstico debido a la distribución desigual de las lesiones.<sup>(310–312)</sup> También se ha observado después de infecciones pulmonares o exposición a sustancias químicas.<sup>(277,313,314)</sup>

Una enfermedad clínica sugerente de bronquiolitis obliterante se observó en trabajadores de una planta productora de diacetilo.<sup>(315)</sup> En mayo de 2000, algunos trabajadores de una planta productora de palomitas de maíz para microondas fueron diagnosticados con bronquiolitis obliterante.<sup>(316)</sup> La primera vez que se sugirió una conexión entre la inhalación de diacetilo en el entorno laboral y la enfermedad pulmonar fue en 2002.<sup>(312)</sup> Se identificaron otros casos de bronquiolitis obliterante en otra instalación.<sup>(317)</sup> Varios otros estudios han examinado la relación entre la exposición a sabores mantecosos y el desarrollo de disfunción pulmonar, en especial en la industria de las palomitas de maíz para microondas.<sup>(318–324)</sup> Debido a esto, la enfermedad recibió el nombre de «pulmón del fabricante de palomitas». La mayoría de los casos se diagnosticaron con base en criterios clínicos en vez de biopsia pulmonar. Sin embargo, los estudios también encontraron una mayor prevalencia de disfunción respiratoria, sin el desarrollo de bronquiolitis obliterante, en trabajadores que habían estado expuestos a sabores mantecosos.

Ciertos estudios experimentales en animales examinaron si la exposición a diacetilo lleva a un daño pulmonar. La inhalación de diacetilo ocasionó daños al epitelio nasal y respiratorio en ratas, así como rinitis necrotizante e inflamación.<sup>(325)</sup> Se hicieron hallazgos similares en ratones.<sup>(326)</sup> La instilación intratraqueal de grandes dosis de diacetilo resultaron en el desarrollo de bronquiolitis obliterante.<sup>(327)</sup> También se realizaron experimentos sobre la exposición al acetil propionilo en animales vivos desde que comenzó a usarse en la industria de saborizantes para alimentos en vez del diacetilo.<sup>(328)</sup> Se observó fibrosis bronquial, inflamación y mayor reactividad en los conductos de aire como resultado de una exposición al compuesto.<sup>(329–332)</sup> Sin embargo, no es claro cómo se traducen estos efectos en los seres humanos.

Los datos llevaron a la implementación de límites de exposición aceptables en el entorno laboral para proteger a los trabajadores (véase tabla 10).<sup>(298)</sup> NIOSH reportó que los límites establecidos se asociarían con una prevalencia excesiva de 1 en 1000 de la disfunción pulmonar después de 45 años de exposición. La Comisión Europea también publicó recomendaciones para la exposición ocupacional al diacetilo, y estableció límites más altos que los de NIOSH.<sup>(333)</sup> En 2012, ACGIH adoptó TLV para el diacetilo, incluido un STEL para 15 minutos de 0.02 ppm (70 µg/m<sup>3</sup>) y un TWA para 8 horas de 0.01 ppm (35 µg/m<sup>3</sup>).<sup>(334)</sup>

**Tabla 10:** Límites normativos para la exposición ocupacional a diacetilo y acetil propionilo.<sup>(298)</sup>

<b>Organización</b>	<b>Tiempo de exposición</b>	<b>Acetil propionilo</b>	<b>Diacetilo</b>
ACGIH	STEL 15 minutos	no disponible	0.02 ppm (70 ug/m <sup>3</sup> )
	TWA 8 horas	no disponible	0.01 ppm (35 ug/m <sup>3</sup> )
European Commission.	STEL 15 minutos	no disponible	0.1 ppm (350 ug/m <sup>3</sup> )
	TWA 8 horas	no disponible	0.02 ppm (70 ug/m <sup>3</sup> )
OSHA	STEL 15 minutos	no disponible	no disponible
	TWA 8 horas	no disponible	no disponible
NIOSH	STEL 15 minutos	0.031 ppm (127 ug/m <sup>3</sup> )	0.025 ppm (88 ug/m <sup>3</sup> )
	TWA 8 horas	0.0093 ppm (38 ug/m <sup>3</sup> )	0.005 ppm (18 ug/m <sup>3</sup> )

También se detectan diacetilo y acetil propionilo en el humo de cigarrillos de tabaco, con concentraciones en virtud de los patrones de inhalación.<sup>(335-337)</sup> Sin embargo, se encontró que se producen debido a la pirólisis y no por su uso como aditivos saborizantes. Así, la exposición al diacetilo y acetil propionilo por fumar no puede evitarse.

En 2014, un estudio analizó la presencia de diacetilo y acetil propionilo en 159 líquidos.<sup>(108,338)</sup> La mayoría de las muestras eran líquidos de sabor dulce, en los que se usan el diacetilo y acetil propionilo principalmente. Se encontró diacetilo o acetil propionilo en la mayoría de las muestras analizadas. Sin embargo, el humo de cigarrillo contiene niveles 100 veces y 10 veces más altos de diacetilo y acetil propionilo, respectivamente, que el aerosol de los cigarrillos electrónicos. Ambos compuestos se liberan de manera inmediata en el aerosol de un cigarrillo electrónico, sin indicios de una producción adicional debido al calentamiento del líquido. Por lo tanto, puede evitarse la exposición si no se usan estos compuestos como aditivos saborizantes. Otro estudio midió los niveles de estos compuestos en 51 productos para cigarrillos electrónicos.<sup>(339)</sup> Ambos compuestos se encontraron en la mayoría de las muestras, pero en niveles mucho más bajos que en el estudio anterior.

Algunos científicos dudan que haya una conexión entre la inhalación de diacetilo y el desarrollo de bronquiolitis obliterante. Se basan en el hecho de que los fumadores están expuestos a niveles altos de diacetilo pero no desarrollan bronquiolitis obliterante.<sup>(337)</sup> Algunos investigadores que analizan la función pulmonar en trabajadores expuestos al diacetilo encontraron que los no fumadores tenían una mayor prevalencia de obstrucción de conductos de aire que los trabajadores que fuman.<sup>(312,322)</sup> Estos hallazgos sugerirían, incluso, que fumar puede ser una protección.<sup>(312)</sup> No obstante, el humo de cigarrillos contiene varias toxinas respiratorias que pueden actuar en sinergia y ocasionar distintas patologías pulmonares tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuya prevalencia es de 15.4 % en fumadores.<sup>(340)</sup> Aun más, la enfermedad a menudo es mal diagnosticada, puesto que la biopsia pulmonar es la referencia para identificarla, mientras que muchos fumadores presentan



características histopatológicas de bronquiolitis respiratoria en exámenes post mortem.<sup>(341)</sup>

En conclusión, hay cierta preocupación respecto a que la inhalación de diacetilo y acetyl propionilo a través de cigarrillos electrónicos puede ser dañina, a pesar de que esto no se ha identificado hasta ahora entre millones de usuarios. Si bien la exposición a través del tabaquismo es inevitable, la fuente de estos compuestos en cigarrillos electrónicos es mediante los aditivos saborizantes, y no se prevé que una producción adicional a partir de la descomposición térmica incremente la exposición de manera significativa.<sup>(338)</sup> Aunque se requiere más investigación, un enfoque precautorio que elimine estos compuestos de la lista de ingredientes adecuados para los líquidos de cigarrillos electrónicos podría estar justificado.



## 10. CONSIDERACIONES NORMATIVAS SOBRE LOS SEDN Y LOS SABORIZANTES

Para que los cigarrillos electrónicos sean una estrategia eficaz en salud pública para la reducción del daño y el abandono del tabaquismo, uno de los requisitos es un marco normativo robusto y proporcionado. El mejor ejemplo de un marco normativo amplio e implementado de manera integral para los cigarrillos electrónicos está en la Unión Europea: la Directiva sobre los Productos del Tabaco, promulgada en 2014 y adoptada como legislación nacional por todos los miembros en 2016.<sup>(109)</sup> La Directiva sobre los Productos del Tabaco integra los cigarrillos electrónicos en la regulación para productos del tabaco, pero en una sección aparte que no los clasifica como productos del tabaco. Esto es adecuado, ya que no contienen tabaco. Si bien la nicotina en los cigarrillos electrónicos se deriva de la planta del tabaco, igual que la nicotina de terapias farmacéuticas de reemplazo de la nicotina, esto no justifica científicamente la clasificación como productos del tabaco, de la misma forma en que el biodiésel no puede considerarse un producto vegetal porque se obtenga de las plantas.<sup>(44)</sup> Para casos específicos, la Directiva sobre los Productos del Tabaco permite la regulación de los cigarrillos electrónicos como productos medicinales, pero en casi todos los casos se comercializan como productos de consumo. Los cigarrillos electrónicos están exentos de muchas de las restricciones a los productos de tabaco combustible, incluidas la prohibición de sabores y la colocación de mensajes e imágenes de advertencia en los empaques. La regulación incluye estándares de calidad, límites de concentración y volumen de nicotina en los líquidos para cigarrillos electrónicos y cartuchos precargados, restricciones de mercadeo y un proceso de registro definido para todos los productos. Las ventas de productos son monitoreadas e informadas ante un registro de efectos adversos. Para minimizar la adopción del uso de cigarrillos electrónicos entre jóvenes, la regulación prohíbe la venta a personas menores de 18 años de edad.

La Directiva sobre los Productos del Tabaco está en continua evaluación con el objetivo de revisarla cada cierto número de años en torno al proceso de monitoreo. La DPT, aunque no es perfecta, es realista y tiene un amplio potencial para aplicarse en cualquier otro país.

El Reino Unido ha adoptado un enfoque más agresivo en el apoyo a los cigarrillos electrónicos en una estrategia para la reducción del daño por tabaco. El Instituto Nacional de Excelencia Clínica recomienda con ahínco que los trabajadores del cuidado de la salud aconsejen a los fumadores sobre el potencial de los cigarrillos electrónicos como opción para dejar el tabaquismo,<sup>(342)</sup> mientras que el Comité de Ciencia y Tecnología del Parlamento recomendó un marco normativo aun más permisivo para los cigarrillos electrónicos con el fin de fortalecer más su efecto como herramienta para el abandono del tabaquismo.<sup>(343)</sup> Estas posiciones indican la aceptabilidad de la evidencia actual sobre la seguridad y la eficacia de estos productos, y las valiosas posibilidades de fortalecer las medidas de control del tabaco mediante una estrategia de reducción del daño con los cigarrillos electrónicos.

A ese respecto, las iniciativas regulatorias para los cigarrillos electrónicos deberían seguir 6 principios básicos, presentados en la tabla 11.





- a. **La regulación de los cigarrillos electrónicos, incluyendo los saborizantes, debe ser proporcional a los riesgos.** Esto representa el único enfoque adecuado para la regulación de cualquier producto. La evidencia sobre el riesgo determina los niveles de restricciones que deben implementarse. Como se dijo antes, existe evidencia convincente sobre el muy bajo riesgo de los cigarrillos electrónicos, en especial cuando se comparan con los devastadores efectos de fumar.
- b. **La regulación de los cigarrillos electrónicos, incluyendo los saborizantes, debe ser realista para garantizar la calidad de los productos.** Tendría poco sentido elaborar una regulación que pueda resultar costosa o difícil de cumplir. Esto resultaría en la eliminación de los cigarrillos electrónicos y la creación de un mercado negro descontrolado. Ambas consecuencias terminarían protegiendo las ventas de cigarrillos de tabaco, al tiempo que no podrán esperarse estándares de calidad de los productos del mercado negro.
- c. **La regulación debería asegurarse de que los cigarrillos electrónicos, incluyendo los saborizantes, no atraigan a personas que nunca han fumado ni menores de edad.** Esto puede garantizarse prohibiendo la venta de cigarrillos electrónicos a personas menores de 18 años de edad (con multas considerables para quienes incumplan esta orden), restricciones normativas específicas (pero no una prohibición) a la publicidad y la mercadotecnia, y educación adecuada respecto a que los cigarrillos electrónicos deben usarse solo como sustitutos del tabaquismo.
- d. **La regulación debe generar una ventaja competitiva para los cigarrillos electrónicos en comparación con los cigarrillos de tabaco.** Los sabores contribuyen a la aceptación de parte de los consumidores y, por lo tanto, deben estar disponibles para los fumadores adultos. Desafortunadamente, la producción de cigarrillos de tabaco es muy barata y posibilita enormes ganancias para la industria. Los cigarrillos electrónicos son un producto tecnológico; por ello, su producción es más costosa por definición que la de los productos de tabaco. La regulación debe procurar que los fumadores tengan una motivación para transitar hacia los cigarrillos electrónicos y dejen de fumar por completo. Por lo tanto, la política fiscal debe garantizar que sean más baratos que los cigarrillos de tabaco. Además, los fumadores deben tener un acceso más fácil a los productos de cigarrillos electrónicos que a los cigarrillos de tabaco. Deben ponerse en marcha prohibiciones a la mercadotecnia y la publicidad de cigarrillos de tabaco, mientras que una mercadotecnia regulada y controlada para los cigarrillos electrónicos es esencial para atraer, informar y educar a los fumadores sobre la existencia y el valor de los cigarrillos electrónicos para mejorar su salud. Los productos deben contener suficiente nicotina; de lo contrario, los fumadores seguirán fumando para obtener la nicotina que requieren.
- e. **La regulación debe clasificar los cigarrillos electrónicos como productos de consumo con reglas específicas, estándares de seguridad y restricciones, incluyendo los saborizantes.** El éxito de los cigarrillos electrónicos como sustitutos del tabaquismo depende de su uso como productos de consumo. Se utilizan de acuerdo con las preferencias y necesidades de los fumadores, a la vez que la elección de productos también depende del gusto y las preferencias personales. Esto solo puede garantizarse a través de un marco regulatorio que caracterice a los cigarrillos electrónicos como productos de consumo con las restricciones mencionadas arriba.

- f. **La regulación debe permitir la innovación y el desarrollo de productos de cigarrillos electrónicos mejores y aun más seguros, incluyendo los saborizantes.** Al ser productos tecnológicos, los cigarrillos electrónicos han evolucionado a un ritmo veloz en años recientes. Los productos disponibles hoy en día son más seguros y más eficientes como sustitutos del tabaquismo que los productos que estaban disponibles hace algunos años gracias al uso de mejores materiales; esto brinda una mejor experiencia a los fumadores y los hace más eficaces para aliviar las ansias de fumar.

*Tabla 11: Perspectivas regulatorias sobre los cigarrillos electrónicos*

Reglas normativas	Lógica o evidencia	Beneficio
<b>Clasificación</b>		
Distinta clasificación para los cigarrillos electrónicos que para los cigarrillos de tabaco.	Los cigarrillos electrónicos no contienen tabaco. La nicotina tiene efectos adversos mínimos para la salud. La ausencia de combustión es un determinante clave de la diferencia de riesgo entre los cigarrillos de tabaco y los cigarrillos electrónicos.	Será más fácil para los fumadores entender la diferencia de funciones y riesgos entre ambos productos.
Distintas restricciones para los cigarrillos electrónicos que para el tabaquismo.	Las restricciones deben basarse en un espectro de riesgos y basarse en evidencias. Por ejemplo, mientras que la prohibición de fumar en lugares públicos tiene justificación científica, la evidencia actual sugiere que no existen daños sustanciales a la salud por la exposición indirecta al aerosol de los cigarrillos electrónicos.	Los fumadores entenderán mejor la diferencia de riesgo entre ambos productos y podrían estar más motivados para sustituir el tabaquismo por el uso de cigarrillos electrónicos.
<b>Calidad del producto</b>		
Estándares de calidad razonables para los productos de cigarrillos electrónicos.	Si bien los cigarrillos electrónicos no implican combustión, esto no puede justificar el uso permisivo de cualquier sustancia química sin considerar los riesgos conocidos y potenciales. Los estándares deben ser razonables y fáciles de cumplir para evitar la creación de un monopolio (p. ej., a manos de las grandes compañías tabacaleras).	Garantizar la calidad del producto para los consumidores; minimizar más los riesgos potenciales. Podría usarse como base el modelo de la Unión Europea para establecer estándares de calidad.
Registro de todos los productos mediante un proceso transparente y claro.	Como con cualquier producto de consumo, la regulación debe registrar con claridad los productos disponibles para los consumidores. El proceso garantizará el cumplimiento de todas las demás decisiones regulatorias.	Evitar la creación de un «mercado negro» y la publicidad de productos de calidad dudosa. Asegurarse de que cualquier conocimiento o información nueva sobre los problemas o riesgos se abordará mediante cambios en el mercado (p. ej., en caso de que deban retirarse productos específicos del mercado; para controles de calidad, etc.).
<b>Disponibilidad, accesibilidad y fomento</b>		
Mercadotecnia controlada (pero no prohibida) para atraer solo a los fumadores.	Lo que se pretende con los cigarrillos electrónicos es que sean sustitutos del tabaquismo y no un nuevo hábito «de moda» para que todo mundo lo adopte. Debe informarse a los fumadores sobre la disponibilidad de estos productos y sus ventajas potenciales en comparación con los cigarrillos de tabaco. Entregar el mensaje claro de que la mejor estrategia es que las personas dejen de fumar sin usar ningún producto alternativo. Los cigarrillos electrónicos deben complementar (no sustituir) los demás esfuerzos para el control del tabaco.	Garantizar que los cigarrillos electrónicos sean atractivos solo para los fumadores y no sean atractivos para los no fumadores. Permitir a los fumadores tomar decisiones informadas sobre su salud.

Prohibir las ventas a jóvenes (menores de 18 años de edad).

Mayor accesibilidad a los cigarrillos electrónicos (p. ej., permitir ventas en línea).

Las advertencias en los empaques/etiquetas de productos de cigarrillos electrónicos deben limitarse al potencial de dependencia de la nicotina

Impuestos significativamente menores o (de preferencia) nulos para los cigarrillos electrónicos

Garantizar el mínimo acceso de los jóvenes a los cigarrillos electrónicos.

Mientras que los cigarrillos de tabaco están disponibles en todas partes y son fácilmente accesibles, los puntos de venta de cigarrillos electrónicos son limitados.

Prohibir las ventas en línea limitará la accesibilidad a un producto para la reducción del daño.

Dicha prohibición protege, sin pretenderlo, las ventas del producto con mayor accesibilidad y disponibilidad: los cigarrillos de tabaco.

Las advertencias de salud tienen una justificación científica en los cigarrillos de tabaco (y otros productos combustibles).

No existe evidencia científica para la introducción de advertencias sobre riesgos a la salud en los cigarrillos electrónicos.

Una advertencia sobre el potencial de dependencia de la nicotina está justificada.

Deben usarse incentivos financieros para convencer a más personas de dejar el consumo de cigarrillos de tabaco por el consumo de cigarrillos electrónicos.

Evitar que los cigarrillos electrónicos sean una nueva «moda» entre la juventud.

Se facilitará la accesibilidad a los cigarrillos electrónicos, especialmente en áreas remotas.

La accesibilidad a los cigarrillos de tabaco debe ser limitada.

Los fumadores comprenderán mejor la diferencia de riesgos entre ambos productos. Las personas que no desean desarrollar una dependencia a la nicotina estarán advertidas contra el uso de cigarrillos electrónicos que contienen nicotina.

Un menor precio permitirá que más fumadores puedan comprar cigarrillos electrónicos.

## 11. CONCLUSIONES

**a. Los saborizantes utilizados en los SEDN tienen un vínculo inextricable con el abandono del tabaquismo**

Es claro que los productos de nicotina para vapear saborizados son una herramienta fundamental para los fumadores adultos que buscan dejar los cigarrillos. En mi opinión, los legisladores deben tomar esto en cuenta, en especial cuando empiecen a considerar la regulación de saborizantes en los SEDN.

**b. Las prohibiciones a los SEDN/saborizantes dañarán en vez de ayudar a la salud individual y pública**

Vetar los sabores equivale a una prohibición que resultará negativa para la sociedad en términos tanto de actividad criminal como de seguridad de los consumidores. Además, el mayor riesgo es que los vetos redirijan a las personas que vapean al mortal consumo de cigarrillos.

**c. Bloquear la adopción del tabaquismo (y el vapeo) entre la juventud es una prioridad**

Si bien el acceso de la juventud a los productos para vapear es un problema grave que debe atenderse, prohibir los saborizantes para vapear con el fin de eliminar el consumo entre la juventud sería una equivocación. Prohibir los saborizantes perjudicará de forma desproporcionada a fumadores adultos que están tratando de dejar el tabaquismo, lo cual es contrario a sus derechos humanos fundamentales y a su derecho de acceder a todas las opciones de cuidado de la salud que les beneficien. En vez de prohibiciones, lo mejor sería que los legisladores se concentrasen más en la accesibilidad de los puntos de venta para la juventud, con el fin de eliminar las descripciones de saborizantes que a todas luces están dirigidos a este segmento.

**d. Los profesionales de la salud desempeñan un papel importante en la generación de comunicaciones precisas y basadas en evidencia sobre los SEDN y los saborizantes.**

Controlar el tabaco ha suscitado la creencia de que los profesionales de la salud y, concretamente los médicos, pueden ejercer una enorme influencia en las elecciones de los consumidores. Sin embargo, es cierto que pueden desempeñar un papel muy influyente en cualquier comunidad en lo relativo a la reducción del consumo de tabaco. De hecho, durante la primera mitad del siglo pasado, los propios médicos fueron los primeros en empezar a fumar; no obstante, también fueron el primer grupo social que se concentró en dejar de fumar. Esta situación se debió principalmente a la investigación del Dr. Richard Doll, cuyo artículo de 1950<sup>[41]</sup> en el British Medical Journal (BMJ) fue el que, básicamente, inició el

movimiento para el control del tabaco. En este artículo se estableció de manera contundente en los médicos el vínculo existente entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de pulmón.

Igualmente, ya ha quedado claro que cuando son los médicos quienes toman la iniciativa y dejan de fumar ellos mismos, también suelen aconsejar a los pacientes para que dejen de fumar, lo cual hace, a su vez, que defiendan un cambio en las políticas existentes, tras lo cual se inician las acciones pertinentes.

El Dr. Derek Yach, ex director de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como ex presidente de la Fundación para un Mundo Libre de Humo, declara que:[\[42\]](#)

*«los médicos fueron, de hecho, la clave del progreso en Estados Unidos y países de la OCDE, donde los índices de tabaquismo se han reducido ininterrumpidamente a lo largo de décadas. En estos países, las tasas de consumo de tabaco entre los médicos disminuyeron, tras lo cual, una década más tarde, las tasas de tabaquismo también disminuyeron en la población en general. En muchos de los principales países que cuentan con ingresos bajos y medios, las tasas del consumo de tabaco entre los médicos siguen siendo extremadamente altas. En consecuencia, las voces y la defensa que pueden ejercer los propios médicos son bastante débiles. Hasta que esta situación cambie, el progreso será lento».*

Queda claro que los futuros médicos y los responsables en materia sanitaria dependerán de que esta generación haya efectuado un juicio sabio y ofrecido los consejos adecuados a los pacientes adecuados en el momento adecuado. Para los médicos practicantes modernos, las pruebas son claras: ¡deben incorporar el concepto de RDT en su trabajo de inmediato!

## 12. RECOMENDACIONES

### a. Optimización del abandono del tabaquismo

La prioridad número uno para la salud pública:

- 1 100 millones de fumadores contarán con herramientas eficientes para dejar el tabaquismo, incluido el uso de saborizantes en los diversos productos regulados.
- La evidencia muestra que los daños del consumo de tabaco combustible pueden minimizarse o evitarse en su mayor parte si una persona lo deja antes de entrar en la madurez.
- La comunicación de riesgos es esencial, ya que muchos consumidores de tabaco están confundidos y no reciben comunicaciones proporcionales a los riesgos sobre las herramientas probadas para el abandono, en especial los productos para la reducción del daño por tabaco (RDT).
- Se requiere más apoyo de campañas nacionales de comunicación sobre salud que involucren a las autoridades de salud y educación.
- Debe acabarse la desinformación sobre las opciones a base de nicotina no combustibles alternativas al tabaco. De acuerdo con estudios de percepción de riesgos realizados en varias partes del mundo, los consumidores creen que los cigarrillos electrónicos (SEDN) son igual de nocivos que los cigarrillos. Debe corregirse este error.

#### **RECOMENDACIÓN 1**

*Optimizar los esfuerzos para aumentar la accesibilidad, asequibilidad y aceptación de los consumidores de los productos para el abandono del tabaco, como los productos de nicotina para vapear (SEDN) saborizados, a través de una regulación proporcionada y basada en riesgos y un monitoreo y evaluación robustos de su uso.*

### b. Entendimiento de los consumidores

La Organización de las Naciones Unidas hace un llamado a adoptar un enfoque de «toda la sociedad» para evitar y controlar enfermedades no transmisibles relacionadas con el tabaco. Los consumidores deben tener voz en este debate. Hay aproximadamente 100 millones de consumidores de productos libres de tabaco de riesgo reducido alternativos a los productos combustibles. La mayoría de estos productos son saborizados. Si se consideran prohibiciones a los sabores, es imperativo entender mejor las razones por las que los consumidores prefieren productos saborizados para reducir o abandonar su consumo de cigarrillos tradicionales.

#### **RECOMENDACIÓN 2**

*Realizar estudios amplios de percepción y conducta de los consumidores para determinar y ayudar a validar el papel y la efectividad de los saborizantes, con el fin de ayudar a los fumadores adultos a reducir o abandonar por completo su consumo de cigarrillos combustibles.*



### c. Investigar la seguridad y calidad de los sabores en la RDT

Si los sabores contribuyen al abandono del tabaquismo, esta es una oportunidad que hay que aprovechar. Las investigaciones para fortalecer el papel de los saborizantes debe incluir la verificación de su seguridad y calidad.

- Estudios de seguridad a los saborizantes
- Garantía de la calidad de los saborizantes utilizados en el producto de RDT
- Estudios que abarquen varias industrias para entender el papel y la regulación de los saborizantes en otras industrias, tales como las de alimentos, bebidas y bebidas alcohólicas
- Se requieren un involucramiento de varias partes interesadas y un enfoque de «toda la sociedad» para usar la RDT con éxito en beneficio de la salud individual y pública. Parte de las mejores investigaciones sobre los productos de RDT, incluyendo los saborizantes, se está llevando a cabo en las industrias del tabaco y la nicotina. Estas investigaciones y datos sobre los consumidores deben usarse adecuadamente con el fin de generar una base de evidencias para una regulación sensata

#### **RECOMENDACIÓN 3**

*Más financiamiento e investigación para garantizar la seguridad y calidad de los saborizantes utilizados en productos de RDT, para un abandono eficiente del tabaco y para la reducción del daño. Esto debe incluir el intercambio de datos abiertos y relevantes sobre los hallazgos de la investigación.*

### d. El papel de los profesionales de la salud en la reducción del daño y el papel de los productos de nicotina para vapear (SEDN) saborizados

Los profesionales de la salud están en la línea de defensa e interactúan con consumidores y, en especial, con fumadores adultos. En estos grupos sigue habiendo una falta de capacitación y conocimientos sobre la nicotina, los saborizantes y el uso de alternativas de nicotina no combustibles, ya sea para dejar de fumar o para transitar hacia alternativas menos nocivas.

#### **RECOMENDACIÓN 4**

*Monitorear las percepciones de los profesionales de la salud sobre los productos de RDT, incluido el papel de los saborizantes en el abandono del tabaquismo*

#### **RECOMENDACIÓN 5**

*Mejorar la capacitación de los profesionales de la salud con respecto a la ciencia, las políticas y los productos de la RDT, incluido el papel de los sabores (como se acostumbra en la terapia de reemplazo de la nicotina)*

**e. Prevenir la iniciación en la juventud**

Debe evitarse y abordarse el problema del creciente uso de sistemas alternativos no combustibles de dosificación de nicotina entre jóvenes. Ejemplos de medidas para ello:

- Prohibiciones en los puntos de venta
- Prohibiciones de las prácticas de mercadotecnia que claramente se dirigen a los jóvenes
- Investigación en políticas probadas para minimizar la publicidad atractiva a niños, como se ha desarrollado en la industria de alimentos y bebidas, con monitoreo y evaluación independientes

**RECOMENDACIÓN 6**

*Desarrollo de códigos/lineamientos de mercadotecnia y presión sobre las empresas multinacionales, medianas y pequeñas para que se comprometan con los estándares más altos posibles para restringir la mercadotecnia dirigida a niños/jóvenes, junto con un monitoreo y evaluación independiente de la industria en torno al cumplimiento de los compromisos. Más importante, la construcción de capacidades para ayudar a hacer cumplir estas regulaciones.*

**f. Abogar por una regulación proporcional a los riesgos de la RDT y los saborizantes**

Para que los productos de RDT, incluidos los saborizantes, maximicen el abandono del tabaquismo, se necesita una regulación proporcionada y equilibrada:

- En países en los que semejante regulación está vigente —Reino Unido, Nueva Zelanda, Francia, Japón, Corea del Sur y Suecia—, la evidencia se está multiplicando: las enfermedades y muertes prematuras relacionadas con el tabaco se reducen. Los 194 estados miembros de la OMS deben aprovechar este potencial.

**RECOMENDACIÓN 7**

*Necesidad apremiante de abogar por y establecer regulaciones proporcionales a los riesgos y equilibradas para los productos de reducción del daño por tabaco, incluido el uso de saborizantes.*





## SOBRE EL AUTOR

***Konstantinos Farsalinos,***

*MD, MPH es un médico e investigador asociado de la Universidad de Patras y la Universidad de Ática Occidental en Grecia.*



Su campo de especialización es la salud pública. Ha realizado investigaciones de laboratorio, clínicas y epidemiológicas sobre el tabaquismo, la reducción del daño por tabaco y los productos de nicotina como investigador principal desde 2011. Es autor del primer estudio sistemático sobre el perfil seguridad/riesgo de los cigarrillos electrónicos, publicado en 2014. Además, ha investigado y publicado estudios sobre productos de tabaco calentado. Sus hallazgos han sido presentados en los principales congresos científicos internacionales, y sus estudios se usaron en la elaboración del marco normativo sobre cigarrillos electrónicos de la Unión Europea. A mediados de 2021, había publicado alrededor de 100 estudios y artículos en revistas científicas internacionales revisadas por pares sobre temas de tabaquismo, reducción del daño por tabaco y productos de nicotina alternativos al tabaquismo. Fue el editor en jefe y autor de un libro titulado Evaluación analítica de los cigarrillos electrónicos (Analytical assessment of e-cigarettes), publicado por Elsevier en 2017. En noviembre de 2020, la Red Científica le otorgó el Reconocimiento de investigador citado con frecuencia 2019, una lista de investigadores (6200 científicos de un total de 9 millones examinados) con el mayor impacto en la ciencia global en 21 ámbitos científicos durante la última década. Durante la pandemia por COVID-19, ha publicado 8 estudios revisados por pares y varios textos en pre prensa sobre la COVID-19; uno de los temas abordados es la relación entre fumar, la nicotina y la COVID-19.

## BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organisation. Fact Sheet: Tobacco [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction [Internet]. London; 2016 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction>
3. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Feb 14 [cited 2021 Nov 22];380(7):629–37. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1808779>
4. Jerzyński T, Stimson G v., Shapiro H, Król G. Estimation of the global number of e-cigarette users in 2020. *Harm Reduction Journal* [Internet]. 2021 Dec 23 [cited 2021 Dec 6];18(1):1–10. Available from: <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-021-00556-7>
5. Public Health England. Vaping in England: 2021 evidence update summary - GOV.UK [Internet]. Research and Analysis. 2021 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/vaping-in-england-evidence-update-february-2021/vaping-in-england-2021-evidence-update-summary>
6. Clement D, Ossowski Y, Landl M. Why Vape Flavors Matter [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://241yjo5ffc43s84vz4462arn-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/09/WHY-VAPE-FLAVORS-MATTER-POLICY-PAPER.pdf>
7. Li L, Borland R, Cummings KM, Fong GT, Gravely S, Smith DM, et al. How Does the Use of Flavored Nicotine Vaping Products Relate to Progression Toward Quitting Smoking? Findings From the 2016 and 2018 ITC 4CV Surveys. *Nicotine & Tobacco Research* [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2021 Nov 17];23(9):1490–7. Available from: <https://academic.oup.com/ntr/article/23/9/1490/6149939>
8. Friedman AS, Xu S. Associations of Flavored e-Cigarette Uptake With Subsequent Smoking Initiation and Cessation. *JAMA Network Open* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2021 Nov 17];3(6). Available from: <https://pmc/articles/PMC7275248/>
9. Friedman AS. A Difference-in-Differences Analysis of Youth Smoking and a Ban on Sales of Flavored Tobacco Products in San Francisco, California. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 17];175(8):863–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2780248>
10. Farsalinos K. E-cigarette Research [Internet]. [ecigarette-research.org](https://www.ecigarette-research.org/research/index.php). [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.ecigarette-research.org/research/index.php>
11. Levy DT, Tam J, Sanchez-Romero LM, Li Y, Yuan Z, Jeon J, et al. Public health implications of vaping in the USA: the smoking and vaping simulation model. *Population Health Metrics* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Dec 6];19(1):1–18. Available from: <https://pophealthmetrics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12963-021-00250-7>
12. Balfour DJK, Benowitz NL, Colby SM, Hatsukami DK, Lando HA, Leischow SJ, et al. Balancing Consideration of the Risks and Benefits of E-Cigarettes. *American Journal of Public Health* [Internet]. 2021 Sep 22 [cited 2021 Dec 6];111(9):1661–72. Available from: <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2021.306416>
13. Bates C. One hundred specialists call for WHO to change its hostile stance on tobacco

- harm reduction [Internet]. 2021 Oct [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://clivebates.com/documents/WHOCOP9LetterOct2021-EN.pdf>
14. World Health Organisation. Constitution of the World Health Organisation [Internet]. 2006 [cited 2021 Dec 6]. Available from: [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)
  15. World Health Organisation. WHO Framework Convention on Tobacco Control: Article 1(d) [Internet]. Geneva; 2003 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9241591013.pdf?sequence=1>
  16. Royal College of Physicians. Smoking and health [Internet]. London; 1962 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/smoking-and-health-1962>
  17. US National Library of Medicine. Smoking and Health - Reports of the Surgeon General [Internet]. 1964 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://profiles.nlm.nih.gov/spotlight/nn/catalog.nlm.nlmuid-101584932X202-doc>
  18. World Health Organization. World Health Organization Global Health Observatory (GHO) Data. Prevalence of tobacco smoking. [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/tobacco-control>
  19. 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]. Centers for Disease Control and Prevention (US). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
  20. European Commission, Eurobarometer 429. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 6]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/tobacco/docs/2015\\_infograph\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/tobacco/docs/2015_infograph_en.pdf)
  21. World Health Organisation. MPOWER Measures: Tobacco Control [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/mpower>
  22. Harm Reduction International. What is harm reduction? [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.hri.global/what-is-harm-reduction>
  23. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. WHO, UNODC, UNAIDS Technical Guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 6]. Available from: [https://www.who.int/hiv/pub/idu/idu\\_target\\_setting\\_guide.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/idu/idu_target_setting_guide.pdf)
  24. Harm Reduction International. Global State of Harm Reduction 2014 [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://www.hri.global/contents/1524>
  25. Marshal BDL, Wood E. Toward a comprehensive approach to HIV prevention for people who use drugs. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2021 Dec 6];55 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045595/>
  26. Beyrer C, Malinowska-Sempruch K, Kamarulzaman A, Kazatchkine M, Sidibe M, Strathdee SA. Time to act: a call for comprehensive responses to HIV in people who use drugs. *Lancet* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 6];376(9740):551. Available from: [/pmc/articles/PMC3682471/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045595/)
  27. Wilson DP, Donald B, Shattock AJ, Wilson D, Fraser-Hurt N. The cost-effectiveness of harm reduction. *The International journal on drug policy* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Dec 6];26 Suppl 1(S1):S5–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25727260/>

28. Russell MA. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *British Medical Journal* [Internet]. 1976 Jun 12 [cited 2021 Dec 6];1(6023):1430. Available from: [/pmc/articles/PMC1640397/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640397/)
29. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2012 Nov 14 [cited 2021 Dec 6];11(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152200/>
30. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [Internet]. 2008 Jul 15 [cited 2021 Dec 6];179(2):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625984/>
31. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2013 May 31 [cited 2021 Dec 6];2013(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728690/>
32. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* [Internet]. 2006 Dec 11 [cited 2021 Dec 6];6(1):1–16. Available from: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-6-300>
33. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation: Cardiovascular quality and outcomes* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Dec 6];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28093398/>
34. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2021 Dec 6];338(7699):867–70. Available from: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b1024>
35. Kotz D, Brown J, West R. “Real-world” effectiveness of smoking cessation treatments: a population study. *Addiction* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Dec 6];109(3):491–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372901/>
36. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 6];49:57–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18834313/>
37. Caggiula AR, Donny EC, Chaudhri N, Perkins KA, Evans-Martin FF, Sved AF. Importance of nonpharmacological factors in nicotine self-administration. *Physiology & behavior* [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 6];77(4–5):683–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12527019/>
38. Bevins RA, Palmatier MI. Extending the role of associative learning processes in nicotine addiction. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 6];3(3):143–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15653812/>
39. Niaura R. Cognitive social learning and related perspectives on drug craving. *Addiction* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 6];95 Suppl 2(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002910/>
40. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized

- trial. *Circulation* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 6];121(2):221–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048210/>
41. Casella G, Caponnetto P, Polosa R. Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: present and future. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 6];1(3):95. Available from: [/pmc/articles/PMC3513862/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048210/)
  42. 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 1 [cited 2021 Dec 6];111(11):2032–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27338716/>
  43. Edwards SA, Bondy SJ, Callaghan RC, Mann RE. Prevalence of unassisted quit attempts in population-based studies: a systematic review of the literature. *Addictive behaviors* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Dec 6];39(3):512–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24333037/>
  44. Farsalinos KE, Stimson G v. Is there any legal and scientific basis for classifying electronic cigarettes as medications? *International Journal of Drug Policy* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 6];25(3):340–5. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/260995184\\_Is\\_there\\_any\\_legal\\_and\\_scientific\\_basis\\_for\\_classifying\\_electronic\\_cigarettes\\_as\\_medications\\_Comment](https://www.researchgate.net/publication/260995184_Is_there_any_legal_and_scientific_basis_for_classifying_electronic_cigarettes_as_medications_Comment)
  45. Russell MAH, Jarvis MJ, Feyerabend C. A new age for snuff? *Lancet* [Internet]. 1980 Mar 1 [cited 2021 Dec 6];1(8166):474–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102195/>
  46. Ramström L, Wikmans T. Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: an analysis of data in a WHO report. *Tobacco Induced Diseases* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Dec 6];12(September). Available from: <http://www.tobaccoinduceddiseases.com/content/12/1/14>
  47. Gray NJ, Henningfield JE. A long-term view of harm reduction. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2004 Oct [cited 2021 Dec 6];6(5):759–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15700910/>
  48. Sumner W. Permissive nicotine regulation as a complement to traditional tobacco control. *BMC Public Health* [Internet]. 2005 Feb 24 [cited 2021 Dec 6];5(1):1–9. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-5-18>
  49. Bates C, Fagerström K, Jarvis MJ, Kunze M, McNeill A, Ramström L. European Union policy on smokeless tobacco: a statement in favour of evidence based regulation for public health. *Tobacco control* [Internet]. 2003 Dec [cited 2021 Dec 6];12(4):360–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660767/>
  50. Kozlowski LT, Abrams DB. Obsolete tobacco control themes can be hazardous to public health: The need for updating views on absolute product risks and harm reduction. *BMC Public Health* [Internet]. 2016 May 24 [cited 2021 Dec 6];16(1):1–11. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-3079-9>
  51. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, Curran HV, Dockrell M, Foulds J, et al. Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *European addiction research* [Internet]. 2014 Apr 16 [cited 2021 Nov 17];20(5):218–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714502/>
  52. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic advances in drug safety* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];5(2):67–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083263/>

53. Brown J, West R, Beard E, Michie S, Shahab L, McNeill A. Prevalence and characteristics of e-cigarette users in Great Britain: Findings from a general population survey of smokers. *Addictive Behaviors* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];39(6):1120. Available from: [/pmc/articles/PMC4003532/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794422/)
54. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the “e-cigarette” in the USA. *Tobacco control* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Dec 7];22(1):19–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22034071/>
55. Tan ASL, Bigman CA. E-cigarette awareness and perceived harmfulness: prevalence and associations with smoking-cessation outcomes. *American journal of preventive medicine* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];47(2):141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794422/>
56. Gallus S, Lugo A, Pacifici R, Pichini S, Colombo P, Garattini S, et al. E-cigarette awareness, use, and harm perceptions in Italy: a national representative survey. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Dec 7];16(12):1541–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082832/>
57. Adkison SE, O’Connor RJ, Bansal-Travers M, Hyland A, Borland R, Yong HH, et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *American journal of preventive medicine* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 7];44(3):207–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415116/>
58. Giovenco DP, Lewis MJ, Delnevo CD. Factors associated with e-cigarette use: a national population survey of current and former smokers. *American journal of preventive medicine* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];47(4):476–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880986/>
59. Robehmed N. E-cigarette Sales Surpass \$1 Billion As Big Tobacco Moves In. *Forbes* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://www.forbes.com/sites/natalierobehmed/2013/09/17/e-cigarette-sales-surpass-1-billion-as-big-tobacco-moves-in/?sh=61b1e8593d6d>
60. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco Product Use Among Adults — United States, 2019. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Dec 7];69(46):1736–42. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6946a4.htm>
61. Etter JF. Should electronic cigarettes be as freely available as tobacco? Yes. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2013 Jun 22 [cited 2021 Dec 7];346(7913). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771039/>
62. Middlekauff HR. COUNTERPOINT: Does the Risk of Electronic Cigarettes Exceed Potential Benefits? No. *Chest* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];148(3):582–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837266/>
63. Mcneill A, Etter JF, Farsalinos K, Hajek P, le Houezec J, Mcrobbie H. A critique of a World Health Organization-commissioned report and associated paper on electronic cigarettes. *Addiction* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2021 Dec 7];109(12):2128–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.12730>
64. Chapman S. Should electronic cigarettes be as freely available as tobacco cigarettes? No. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2013 Jun 22 [cited 2021 Dec 7];346(7913). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771038/>
65. Avdalovic M v., Murin S. POINT: Does the Risk of Electronic Cigarettes Exceed Potential Benefits? Yes. *Chest* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];148(3):580–2. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25836723/>

66. Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, Lam DCL, Latif E, Rosen MJ, et al. Electronic cigarettes. A position statement of the forum of international respiratory societies. *American journal of respiratory and critical care medicine* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2021 Dec 7];190(6):611–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006874/>
67. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* [Internet]. 2012 Jul 13 [cited 2021 Dec 7];33(13):1635–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22555213/>
68. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey M, Valentin V, Hunt D, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug 19 [cited 2021 Dec 7];368(9536):647–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920470/>
69. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* [Internet]. 2005 Sep 14 [cited 2021 Dec 7];294(10):1255–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160134/>
70. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *American Journal of Public Health* [Internet]. 1987 [cited 2021 Dec 7];77(4):425–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3826460/>
71. Alberg AJ, Brock M v., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 7];143(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649439/>
72. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 7];161(2 Pt 1):381–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10673175/>
73. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study - PubMed. *JAMA* [Internet]. 1994 [cited 2021 Dec 7];272(19):1497–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7966841/>
74. Critchley JA, Capewell S. WITHDRAWN: Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Oct 20 [cited 2021 Dec 7];(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336785/>
75. Mannan H, Stevenson C, Peeters A, Walls H, McNeil J. Framingham risk prediction equations for incidence of cardiovascular disease using detailed measures for smoking. *Heart International* [Internet]. 2010 [cited 2021 Dec 7];5(2):49–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21977296/>
76. Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, et al. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tobacco Control* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Dec 7];19(1):50–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008160/>
77. Pinsky PF, Zhu CS, Kramer BS. Lung cancer risk by years since quitting in 30+ pack year

- smokers. *Journal of Medical Screening* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];22(3):151–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926339/>
78. Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, Stevens V, Campbell PT. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2021 Dec 7];33(8):885–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25646196/>
  79. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Archives of Internal Medicine* [Internet]. 2000 Apr 10 [cited 2021 Dec 7];160(7):939–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10761958/>
  80. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2021 Dec 7];61(5):524–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369417/>
  81. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *Journal of Epidemiology and Community Health* [Internet]. 2002 Sep [cited 2021 Dec 7];56(9):702–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177089/>
  82. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, Wheaton AG, Heidari K, Malarcher AM, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged  $\geq 45$  years with a smoking history. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2021 Dec 7];10:1409–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229460/>
  83. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleerup EC, Murray RP, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV1: results from the Lung Health Study. *European Respiratory Journal*. 2005;25:1011–7.
  84. Godtfredsen NS, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA* [Internet]. 2005 Sep 28 [cited 2021 Dec 7];294(12):1505–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16189363/>
  85. Mucha L, Stephenson J, Morandi N, Dirani R. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gender Medicine* [Internet]. 2006 Dec [cited 2021 Dec 7];3(4):279–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582369/>
  86. Pisinger C, Godtfredsen NS. Is there a health benefit of reduced tobacco consumption? A systematic review. *Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Dec 7];9(6):631–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17558820/>
  87. Fernandez E, Schiaffino A, la Vecchia C, Borràs JM, Nebot M, Saltó E, et al. Age at starting smoking and number of cigarettes smoked in Catalonia, Spain. *Preventive Medicine* [Internet]. 1999 [cited 2021 Dec 7];28(4):361–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10090865/>
  88. Khuder SA, Dayal HH, Mutgi AB. Age at smoking onset and its effect on smoking cessation. *Addictive Behaviors* [Internet]. 1999 Sep [cited 2021 Dec 7];24(5):673–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10574304/>
  89. Everett SA, Warren CW, Sharp D, Kann L, Husten CG, Crossett LS. Initiation of cigarette



- smoking and subsequent smoking behavior among U.S. high school students. *Preventive Medicine* [Internet]. 1999 [cited 2021 Dec 7];29(5):327–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10564623/>
90. Hammond D. Smoking behaviour among young adults: beyond youth prevention. *Tobacco Control* [Internet]. 2005 Jun [cited 2021 Dec 7];14(3):181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923468/>
  91. Wilkinson A v., Schabath MB, Prokhorov A v., Spitz MR. Age-related differences in factors associated with smoking initiation. *Cancer Causes and Control* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Dec 7];18(6):635–44. Available from: <https://mdanderson.elsevierpure.com/en/publications/age-related-differences-in-factors-associated-with-smoking-initia>
  92. Hwang JH, Park SW. Age at Smoking Initiation and Subsequent Smoking Among Korean Adolescent Smokers. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];47(5):266. Available from: </pmc/articles/PMC4186550/>
  93. Ramström L, Borland R, Wikmans T. Patterns of Smoking and Snus Use in Sweden: Implications for Public Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Dec 7];13(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27834883/>
  94. Farsalinos K. Electronic cigarettes: an aid in smoking cessation, or a new health hazard? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 7];12:1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214890/>
  95. Dawkins L, Turner J, Roberts A, Soar K. “Vaping” profiles and preferences: An online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. 2013 Jun;108(6):1115–25.
  96. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Spyrou A, Voudris V. Impact of Flavour Variability on Electronic Cigarette Use Experience: An Internet Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2021 Dec 7];10(12):7272. Available from: </pmc/articles/PMC3881166/>
  97. Russell C, McKeganey N, Dickson T, Nides M. Changing patterns of first e-cigarette flavor used and current flavors used by 20,836 adult frequent e-cigarette users in the USA. *Harm Reduction Journal* [Internet]. 2018 Jun 28 [cited 2021 Dec 7];15(1):1–14. Available from: <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-018-0238-6>
  98. Farsalinos K, Russell C, Lagoumintzis G, Poulas K. Patterns of flavored e-cigarette use among adults vapers in the United States: an internet survey. – *Vita of Canada | Vaping Association* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://vitaofcanada.com/resources/patterns-of-flavored-e-cigarette-use-among-adults-vapers-in-the-united-states-an-internet-survey/>
  99. FEMA. The Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA). About the FEMA GRAS Program [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.femaflavor.org/gras>
  100. Smith RL, Adams TB, Cohen SM, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, et al. Safety evaluation of natural flavour complexes. *Toxicology Letters* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2021 Dec 7];149(1–3):197–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093265/>
  101. Smith RL, Cohen SM, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, et al. Criteria for the safety evaluation of flavoring substances. The Expert Panel of the Flavor and Extract Manufacturers Association. *Food and Chemical Toxicology : an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* [Internet]. 2005 Aug [cited 2021 Dec 7];43(8):1141–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950813/>
  102. FDA. Overview of Food Ingredients, Additives & Colors [Internet]. FDA. 2004 [cited

- 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/overview-food-ingredients-additives-colors>
103. European Union. Regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the Council of 28 October 1996 laying down a Community procedure for flavouring substances used or intended for use in or on foodstuffs. Official Journal of the European Commission [Internet]. 1996 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996R2232>
  104. Aquilina G, Castle L, Engel K-H, Fowler P, Jose Frutos Fernandez M, Fürst P, et al. Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2021 Dec 7];8(6):1623. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2010.1623>
  105. Zhu SH, 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. Tobacco Control [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];23 Suppl 3(Suppl 3):iii3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935895/>
  106. 168. The Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA). The Safety Assessment and Regulatory Authority to Use Flavors: Focus on E-Cigarettes [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.femaflavor.org/node/24344>
  107. The Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA). Respiratory Health and Safety in the Flavor Manufacturing Workplace 2012 Update [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.femaflavor.org/sites/default/files/2018-06/FEMA%202012%20Respiratory%20Health%20and%20Safety%20in%20Workplace.pdf>
  108. Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Why We Consider the NIOSH-Proposed Safety Limits for Diacetyl and Acetyl Propionyl Appropriate in the Risk Assessment of Electronic Cigarette Liquid Use: A Response to Hubbs et al. Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Dec 7];17(10):1290–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586778/>
  109. Official Journal of the European Communities. DIRECTIVE 2014/40/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 3 April 2014 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning the manufacture, presentation and sale of tobacco products and repealing Directive 2001/37/EC. Official Journal of the European Communities Publication L127/1 [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7]; Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0040&from=EN>
  110. Yingst JM, Veldheer S, Hammett E, Hrabovsky S, Foulds J. A Method for Classifying User-Reported Electronic Cigarette Liquid Flavors. Nicotine & Tobacco Research. 2017;19(11):1381–5.
  111. Krüsemann EJZ, Boesveldt S, de Graaf K, Talhout R. An E-Liquid Flavor Wheel: A Shared Vocabulary Based on Systematically Reviewing E-Liquid Flavor Classifications in Literature. Nicotine & Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2021 Dec 7];21(10):1310–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788484/>
  112. 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. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2014 Apr 22 [cited 2021 Dec 7];11(4):4356. Available from: [/pmc/articles/PMC4025024/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935895/)

113. van Gucht D, Adriaens K, Baeyens F. Online Vape Shop Customers Who Use E-Cigarettes Report Abstinence from Smoking and Improved Quality of Life, But a Substantial Minority Still Have Vaping-Related Health Concerns. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. 2017 Jul 17 [cited 2021 Dec 7];14(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714914/>
114. Tackett AP, Lechner W v., Meier E, Grant DM, Driskill LM, Tahirkheli NN, et al. Biochemically verified smoking cessation and vaping beliefs among vape store customers. *Addiction* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Dec 7];110(5):868–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25675943/>
115. Diamantopoulou E, Barbouni A, Merakou K, Lagiou A, Farsalinos K. Patterns of e-cigarette use, biochemically verified smoking status and self-reported changes in health status of a random sample of vapes shops customers in Greece. *Internal and Emergency Medicine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];14(6):843–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30635832/>
116. 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. *PLOS ONE* [Internet]. 2013 Jun 24 [cited 2021 Dec 7];8(6):e66317. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066317>
117. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 7];382(9905):1629–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24029165/>
118. Adriaens K, van Gucht D, Declerck P, Baeyens F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2014 Oct 29 [cited 2021 Dec 7];11(11):11220–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358095/>
119. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];8(1):54–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515173/>
120. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addiction* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Dec 7];110(7):1160–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900312/>
121. Al-Delaimy WK, Myers MG, Leas EC, Strong DR, Hofstetter CR. E-cigarette use in the past and quitting behavior in the future: a population-based study. *American Journal of Public Health* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Dec 7];105(6):1213–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25880947/>
122. Biener L, Lee Hargraves J. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit. *Nicotine & Tobacco Research : Official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Dec 7];17(2):127–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301815/>
123. Vickerman KA, Carpenter KM, Altman T, Nash CM, Zbikowski SM. Use of electronic cigarettes among state tobacco cessation quitline callers. *Nicotine & Tobacco Research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 Dec 7];15(10):1787–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658395/>

124. Manzoli L, Flacco ME, Fiore M, la Vecchia C, Marzuillo C, Gualano MR, et al. Electronic Cigarettes Efficacy and Safety at 12 Months: Cohort Study. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Jun 10 [cited 2021 Dec 7];10(6):e0129443. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129443>
125. Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, Sheffer CE, Ostroff JS. Electronic cigarette use among patients with cancer: characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2021 Dec 7];120(22):3527–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252116/>
126. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Cochrane Database of Systematic Reviews Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction (Review). *Cochrane Database Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cited 2021 Dec 7];(12). Available from: [http://airplusr.com/wordpress/wp-content/uploads/2016/10/Cochrane\\_e\\_cigarette\\_2015.pdf](http://airplusr.com/wordpress/wp-content/uploads/2016/10/Cochrane_e_cigarette_2015.pdf)
127. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Sep 14 [cited 2021 Dec 7];9(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622384/>
128. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Mar 30 [cited 2021 Dec 7];10(3):e0122544. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122544>
129. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Dec 7];4(2):116–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776875/>
130. 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* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Dec 7];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235965/>
131. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2021 Dec 7];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052602/>
132. Farsalinos KE, Barbouni A. Association between electronic cigarette use and smoking cessation in the European Union in 2017: analysis of a representative sample of 13 057 Europeans from 28 countries. *Tobacco Control* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Dec 7];30(1):71–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015151/>
133. Farsalinos K, Siakas G, Poulas K, Voudris V, Merakou K, Barbouni A. E-cigarette use is strongly associated with recent smoking cessation: an analysis of a representative population sample in Greece. *Internal and Emergency Medicine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];14(6):835–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30637600/>
134. Frieden TR. Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Dec 7];377(5):465–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28767357/>
135. Action on Smoking and Health (ASH) UK. Use of e-cigarettes (vapes) among adults in Great Britain [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://ash.org.uk/wp-content/uploads/2021/06/Use-of-e-cigarettes-vapes-among-adults-in-Great-Britain-2021.pdf>
136. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, le Houezec J. Prevalence and correlates of current

- daily use of electronic cigarettes in the European Union: analysis of the 2014 Eurobarometer survey. *Internal and Emergency Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];12(6):757–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28260221/>
137. Brown J, Beard E, Kotz D, Michie S, West R. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. *Addiction* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Dec 7];109(9):1531–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846453/>
  138. World Health Organization. WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021 [Internet]. Geneva; 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
  139. Fortune Business Insights. Nicotine Replacement Therapy (NRT) Market | Global Report, 2028 [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.fortunebusinessinsights.com/nicotine-replacement-therapy-nrt-market-103362>
  140. von Mulzer K, Dando S, Gustavsson G, Radley N, Sjöstedt G, Sydbom P, et al. Ein unerforschter Bereich zur Erhöhung der Compliance bei der Nikotinersatztherapie [Improved product characteristics of nicotine gums: an unexplored area for higher compliance with nicotine replacement therapy] - PubMed. *MMW Fortschr Med* [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 8];153:75–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184800/>
  141. European Tobacco Harm Reduction Association. ETHRA submission for the APPG for Vaping Inquiry into Achieving a Smoke-Free 2030 [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: [https://ethra.co/images/ETHRA\\_submission\\_APPG\\_Achieving\\_a\\_Smoke-Free\\_2030.pdf](https://ethra.co/images/ETHRA_submission_APPG_Achieving_a_Smoke-Free_2030.pdf)
  142. Posner H, Romm KF, Henriksen L, Bernat D, Berg CJ. Reactions to sales restrictions on flavored vape products or all vape products among young adults in the US. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* [Internet]. 2021 Jul 31 [cited 2021 Dec 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331447/>
  143. Goldenson NI, Buchhalter AR, Augustson EM, Rubinstein ML, Henningfield JE. Abuse liability assessment of the JUUL system in four flavors relative to combustible cigarette, nicotine gum and a comparator electronic nicotine delivery system among adult smokers. *Drug and Alcohol Dependence*. 2020 Dec 1;217:108395.
  144. Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures--cigarette smoke. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie* [Internet]. 2005 Jul 22 [cited 2021 Dec 8];57 Suppl 1(SUPPL. 1):43–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16092717/>
  145. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous compounds in tobacco smoke. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 8];8(2):613–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21556207/>
  146. Thielen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie* [Internet]. 2008 Jun 27 [cited 2021 Dec 8];60(2–3):141–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485684/>
  147. Chortyk OT, Schlotzhauer WS. Studies on the Pyrogenesis of Tobacco Smoke Constituents (A Review). *Beiträge zur Tabakforschung International/ Contributions to Tobacco Research*. 1973;7(3):165–78.
  148. Rodgman A, Perfetti TA. The composition of cigarette smoke: A catalogue of the polycy-

- clie aromatic hydrocarbons. *Beitrage zur Tabakforschung International/ Contributions to Tobacco Research*. 2006;22(1):13–69.
149. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *Journal of toxicology and environmental health* [Internet]. 1997 [cited 2021 Dec 8];50(4):307–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9120872/>
  150. Andersen RA, Kemp TR. Accumulation of 4-(N-methyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in alkaloid genotypes of burley tobacco during postharvest processing: comparisons with N'-nitrosornicotine and probable nitrosamine precursors - *Pub-Med. Cancer Research* [Internet]. 1985 [cited 2021 Dec 8];45(11):5287–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4053005/>
  151. Sophia F, Spiegelhalder B, Preussmann R. Preformed tobacco-specific nitrosamines in tobacco--role of nitrate and influence of tobacco type. *Carcinogenesis* [Internet]. 1989 Aug [cited 2021 Dec 8];10(8):1511–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2752525/>
  152. Guerin M. Formation and physicochemical nature of sidestream smoke | *Health & Environmental Research Online (HERO) | US EPA. IARC Scientific Publications* [Internet]. 1987 [cited 2021 Dec 8];9 *Passive Smoking*:11–23. Available from: [https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference\\_id/23942](https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/23942)
  153. Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respiratory physiology & neurobiology* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Dec 8];187(1):5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23376061/>
  154. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 8];1(2):255–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17136992/>
  155. Rahman I, MacNee W. Lung glutathione and oxidative stress: implications in cigarette smoke-induced airway disease. *The American journal of physiology* [Internet]. 1999 [cited 2021 Dec 8];277(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10600876/>
  156. Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkonyi A, Wain JC, Mark EJ, et al. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1999 Apr 7 [cited 2021 Dec 8];91(7):614–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203280/>
  157. Hopkin JM, Evans HJ. Cigarette smoke-induced DNA damage and lung cancer risks. *Nature* [Internet]. 1980 [cited 2021 Dec 8];283(5745):388–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7352014/>
  158. Wurtz J. Mémoire sur les Glycols ou Alcools Diatomiques. *Ann Chim Phys* [Internet]. 1859 [cited 2021 Dec 8];55:400–78. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/236233531\\_Charles-Adolphe\\_Wurtz](https://www.researchgate.net/publication/236233531_Charles-Adolphe_Wurtz)
  159. Lide DR. *CRC handbook of chemistry and physics : a ready-reference book of chemical and physical data*. 88th ed. CRC Press, Taylor & Francis Group, editors. CRC; 2007.
  160. The Dow Chemical Company. *A Guide To Glycols* | PDF [Internet]. 2003 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.scribd.com/document/340683119/A-guide-to-glycol-pdf>
  161. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). *Health hazard Evaluation Report No. 90-0355-2449* [Internet]. New York; 1994 Aug [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1990-0355-2449.pdf>
  162. FDA. Generally recognised as safe. 21 CFR 184.1666 [Internet]. FDA. 1982 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2000-title21-vol3/pdf/>

CFR-2000-title21-vol3-sec184-1666.pdf

163. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Propylene Glycol. National Toxicology program: US Department of Health and Human Services [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 9];NIH Pub No. 04-4482. Available from: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/egpg/propylene/pg\\_monograph.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/egpg/propylene/pg_monograph.pdf)
164. AMA. AMA drug evaluations, 3rd Ed. Prepared by the AMA department of drugs in cooperation with the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics [Internet]. 3rd ed. Publishing Sciences Group, editor. Vol. 66, Journal of Pharmaceutical Sciences. Littleton: John Wiley & Sons, Ltd; 1977 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jps.2600661054>
165. Wang T, Noonberg S, Steigerwalt R, Lynch M, Kovelesky RA, Rodríguez CA, et al. Preclinical safety evaluation of inhaled cyclosporine in propylene glycol. *Journal of Aerosol Medicine: the Official Journal of the International Society for Aerosols in Medicine* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2021 Dec 9];20(4):417–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158714/>
166. Niven R, Lynch M, Moutvic R, Gibbs S, Briscoe C, Raff H. Safety and toxicology of cyclosporine in propylene glycol after 9-month aerosol exposure to beagle dogs. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2021 Dec 9];24(4):205–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21476863/>
167. United Nations Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series: Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. A Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives World Health Organization Geneva [Internet]. Geneva; 2002 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42578/WHO\\_TRS\\_909.pdf;jsessionid=AA1E8E-B834459F8245604DFAA6FDE9EE?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42578/WHO_TRS_909.pdf;jsessionid=AA1E8E-B834459F8245604DFAA6FDE9EE?sequence=1)
168. Branen LA, Davidson PM, Salminen S, Thorngate III JH. Food Additives. Second Edition. Revised and Expanded [Internet]. 2nd ed. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc; 2002 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [http://ariefm.lecture.ub.ac.id/files/2012/10/A.\\_Larry\\_Branen\\_P.\\_Michael\\_Davidson\\_Seppo\\_SalmiBookFi.org-FOOD-ADDITIVES.pdf](http://ariefm.lecture.ub.ac.id/files/2012/10/A._Larry_Branen_P._Michael_Davidson_Seppo_SalmiBookFi.org-FOOD-ADDITIVES.pdf)
169. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for propylene glycol [Internet]. US Department of Health and Human Services. 1997 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp189.pdf>
170. Christopher MM, Eckfeldt JH, Eaton JW. Propylene glycol ingestion causes D-lactic acidosis. *Lab Invest* [Internet]. 1990 [cited 2021 Dec 9];62:114–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296157/>
171. Morshed KM, Nagpaul JP, Majumdar S, Amma MKP. Kinetics of oral propylene glycol-induced acute hyperlactatemia. *Biochemical Medicine and Metabolic Biology* [Internet]. 1989 [cited 2021 Dec 9];42(2):87–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2789852/>
172. Arbour R, Esparis B. Osmolar gap metabolic acidosis in a 60-year-old man treated for hypoxemic respiratory failure. *Chest* [Internet]. 2000 [cited 2021 Dec 9];118(2):545–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10936154/>
173. Speth PAJ, Vree TB, Neilen NF, de Mulder PH, Newell DR, Core ME, et al. Propylene glycol pharmacokinetics and effects after intravenous infusion in humans. *Therapeutic Drug Monitoring* [Internet]. 1987 [cited 2021 Dec 9];9(3):255–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3672566/>

174. Warshaw E, Botto N, Maibach H, Fowler JJ, Rietschel R, Zug K, et al. Positive patch-test reactions to propylene glycol: a retrospective cross-sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006 - PubMed. *Dermatitis* [Internet]. 2009 [cited 2021 Dec 9];20(1):14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19321115/>
175. Lolin Y, Francis DA, Flanagan RJ, Little P, Lascelles PT. Cerebral depression due to propylene glycol in a patient with chronic epilepsy--the value of the plasma osmolal gap in diagnosis. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 1988 [cited 2021 Dec 9];64(754):610. Available from: </pmc/articles/PMC2428931/?report=abstract>
176. Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene glycol toxicity in children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Dec 9];19(4):277–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762872/>
177. Arulanantham K, Genel M. Central nervous system toxicity associated with ingestion of propylene glycol. *The Journal of pediatrics* [Internet]. 1978 [cited 2021 Dec 9];93(3):515–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/690781/>
178. Zosel A, Egelhoff E, Heard K. Severe lactic acidosis after an iatrogenic propylene glycol overdose. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2021 Dec 9];30(2):219. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20099997/>
179. Neale BW, Mesler EL, Young M, Rebuck JA, Weise WJ. Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient with normal renal function: a proposed mechanism and monitoring recommendations. *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Dec 9];39(10):1732–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16159998/>
180. Jorens PG, Demey HE, Schepens PJC, Coucke V, Verpooten GA, Couttenye MM, et al. Unusual D-lactic acid acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *Journal of toxicology Clinical toxicology* [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 9];42(2):163–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214621/>
181. Miller MA, Forni A, Yogaratnam D. Propylene glycol-induced lactic acidosis in a patient receiving continuous infusion pentobarbital. *The Annals of pharmacotherapy* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Dec 9];42(10):1502–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18698010/>
182. Barbeau AM, Burda J, Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach. *Addiction science & clinical practice* [Internet]. 2013 Dec 16 [cited 2021 Dec 9];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497603/>
183. Farsalinos KE, Baeyens F. Harmful effects from one puff of shisha-pen vapor: methodological and interpretational problems in the risk assessment analysis. *Tobacco induced diseases* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2021 Dec 9];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390575/>
184. Etter JF. Throat hit in users of the electronic cigarette: An exploratory study. *Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Dec 9];30(1):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26653150/>
185. Li Q, Zhan Y, Wang L, Leischow SJ, Dajun Zeng D. Analysis of symptoms and their potential associations with e-liquids' components: a social media study. *BMC Public Health*. 2016;16:674.
186. Robertson OH, Bigg E, Miller BF, Baker Z. Sterilization of air by certain glycols employed as aerosols. *Science* [Internet]. 1941 Feb 28 [cited 2021 Dec 9];93(2409):213–4. Available



from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17814599/>

187. Henle W, Zellat J. Effect of Propylene Glycol Aerosol on Air-Borne Virus of Influenza A: Experimental Biology and Medicine [Internet]. 1941 Nov 9 [cited 2021 Dec 9];48(2):544–6. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3181/00379727-48-13383>
188. Robertson OH, Loosli CG, Puck TT, Bigg E, Miller BF. The protection of mice against Infection with air-borne Influenza virus by means of propylene glycol vapour. Science [Internet]. 1941 [cited 2021 Dec 9];94(2452):612–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17740060/>
189. Harris T, Stokes JJ. The Effect of propylene glycol vapour on the incidence of respiratory infections in a convalescent home for children: preliminary observations. Am J Med Sci. 1942;204:430.
190. Harris T, Stokes JJ. Air-borne cross infection in the case of the common cold: a further clinical study of the use of glycol vapours for air sterilization. Am J Med Sci. 1943;204:631.
191. Robertson OH, Bigg E, Puck TT, Miller BF. The bactericidal action of propylene glycol vapor on microorganisms suspended in air. The Journal of Experimental Medicine [Internet]. 1942 Jun 1 [cited 2021 Dec 9];75(6):593. Available from: </pmc/articles/PMC2135271/?report=abstract>
192. Puck TT, Robertson OH. The bactericidal action of propylene glycol vapor on microorganisms suspended in air : II. the influence of various factors on the activity of the vapor. The Journal of experimental medicine [Internet]. 1943 Nov 1 [cited 2021 Dec 9];78(5):387–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19871337/>
193. Puck TT, Wise H, Robertson OH. A device for automatically controlling the concentration of glycol vapors in the air. The Journal of experimental medicine [Internet]. 1944 Nov 1 [cited 2021 Dec 9];80(5):377–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19871424/>
194. Robertson O, Loosli C, Puck T, Wise H, Lemon H, Lester WJ. Tests for the chronic toxicity of propylene glycol and triethylene glycol on monkeys and rats by vapor inhalation and oral administration - PubMed. J Pharmacol Exp Ther [Internet]. 1947 [cited 2021 Dec 9];91(1):52–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20265820/>
195. Suber RL, Deskin R, Nikiforov I, Fouillet X, Coggins CRE. Subchronic nose-only inhalation study of propylene glycol in Sprague-Dawley rats. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association [Internet]. 1989 [cited 2021 Dec 9];27(9):573–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2807102/>
196. Wieslander G, Norbäck D, Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. Occupational and Environmental Medicine [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 9];58(10):649. Available from: </pmc/articles/PMC1740047/?report=abstract>
197. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. European Respiratory Journal [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Dec 9];26(5):948–68. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/26/5/948>
198. Lane LB. Freezing Points of Glycerol and Its Aqueous Solutions. Industrial and Engineering Chemistry [Internet]. 1925 Sep 1 [cited 2021 Dec 9];17(9):924. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ie50189a017>
199. The nomenclature of lipids (Recommendations 1976) IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature. The Biochemical journal [Internet]. 1978 [cited 2021 Dec

- 9];171(1):21–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/646817/>
200. Cavitch S. The Soapmaker's Companion: A Comprehensive Guide With Recipes, Techniques & Know-How [Internet]. Storey Books, editor. North Adams: Storey Books; 1997 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.amazon.com/Soapmakers-Companion-Comprehensive-Techniques-Know-How/dp/0882669656>
  201. The Soap and Detergent Association (SDA). Glycerine: An Overview [Internet]. New York; 1990 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [http://www.aciscience.org/docs/glycerine\\_-\\_an\\_overview.pdf](http://www.aciscience.org/docs/glycerine_-_an_overview.pdf)
  202. Nilles D. A Glycerin Factor | BiodieselMagazine.com [Internet]. Biodiesel Magazine. 2005 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <http://www.biodieselmagazine.com/articles/377/a-glycerin-factor/>
  203. Ciriminna R, Pina C della, Rossi M, Pagliaro M. Understanding the glycerol market. *European Journal of Lipid Science and Technology* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Dec 9];116(10):1432–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejlt.201400229>
  204. Organization for Economic Cooperation and Development. Screening Information Data Set for Glycerol (CAS nr 56-81-5) [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://hpvchemicals.oecd.org/ui/handler.axd?id=4b0a2d87-3183-40d4-84f5-0e118c647b19>
  205. Hedinger. Specification: Glycerol Ph. Eur./USP/JP [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.hedinger.de/fileadmin/content/03\\_Geschaeftsbereiche/Pharma/014\\_Glycerol\\_99.7\\_USP-EP-JP\\_LA\\_parenteral\\_grade\\_2017-09-25.pdf](https://www.hedinger.de/fileadmin/content/03_Geschaeftsbereiche/Pharma/014_Glycerol_99.7_USP-EP-JP_LA_parenteral_grade_2017-09-25.pdf)
  206. Lin E. Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Annual review of biochemistry* [Internet]. 1977 [cited 2021 Dec 9];46:765–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/197882/>
  207. Tao RC, Kelley RE, Yoshimura NN, Benjamin F. Glycerol: its metabolism and use as an intravenous energy source. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* [Internet]. 1983 [cited 2021 Dec 9];7(5):479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6358573/>
  208. Bortz WM, Paul P, Haff AC, Holmes WL. Glycerol turnover and oxidation in man. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1972 [cited 2021 Dec 9];51(6):1537. Available from: </pmc/articles/PMC292291/?report=abstract>
  209. Raymond G, The Cohen Group. Recommended exposure guidelines for glycol fogging agents. Project No. 6070-1001 [Internet]. 1997 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://asepo.org/resources/Documents/ESTA-Cohen%20Report%201997.pdf>
  210. Hine C, Anderson H, Moon H, Dunlap M, Morse M. Comparative toxicity of synthetic and natural glycerin - PubMed. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* [Internet]. 1953 [cited 2021 Dec 9];7(4):282–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13039584/>
  211. Clark CR, Marshall TC, Merickel BS, Sanchez A, Brownstein DG, Hobbs CH. Toxicological assessment of heat transfer fluids proposed for use in solar energy applications. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1979 Dec 1;51(3):529–35.
  212. Stirling Meyer J, Charney JZ, Rivera VM, Mathew NT. Treatment with glycerol of cerebral oedema due to acute cerebral infarction. *Lancet* [Internet]. 1971 Nov 6 [cited 2021 Dec 9];2(7732):993–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4108107/>
  213. MacDonald I. Effects of dietary glycerol on the serum glyceride level of men and women. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 1970 [cited 2021 Dec 9];24:537–43. Available from: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/2CBF->

- 59672FE53E842B3D85B76E0D9BAA/S0007114570000521a.pdf/div-class-title-effects-of-dietary-glycerol-on-the-serum-glyceride-level-of-men-and-women-div.pdf
214. Renne RA, Wehner AP, Greenspan BJ, Deford HS, Ragan HA, Westerberg RB, et al. 2-Week and 13-Week Inhalation Studies of Aerosolized Glycerol in Rats. <http://dx.doi.org/10.3109/08958379209145307> [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 9];4(2):95–111. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08958379209145307>
  215. COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD CPATE (COT). Statement on the potential toxicological risks from electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes) [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 8]. Available from: [https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2020-09/COT%20E\(N\)NDS%20statement%202020-04.pdf](https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/2020-09/COT%20E(N)NDS%20statement%202020-04.pdf)
  216. Eaton D, Kwan L, Stratton K. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies of Sciences E and MH and MDB on PH and PHPC on the R of the HE of ENDS, editor. Washington, DC: National Academies Press (US); 2018.
  217. Khlystov A, Samburova V. Flavoring Compounds Dominate Toxic Aldehyde Production during E-Cigarette Vaping. *Environmental Science & Technology*. 2016 Dec 6;50(23):13080–5.
  218. Farsalinos KE, Voudris V. Do flavouring compounds contribute to aldehyde emissions in e-cigarettes? *Food and Chemical Toxicology*. 2018 May;115:212–7.
  219. Farsalinos K. Measuring aldehyde emissions in e-cigarettes and the contribution of flavors: A response to Khlystov and Samburova. *Food and Chemical Toxicology*. 2018 Oct;120:726–8.
  220. Scientific Committee on Health E and ERS. Opinion on Electronic Cigarettes [Internet]. *Electronic Cigarettes: Final Opinion*. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_017.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_017.pdf)
  221. Russell C, McKeganey N, Dickson T, Nides M. Changing patterns of first e-cigarette flavor used and current flavors used by 20,836 adult frequent e-cigarette users in the USA. *Harm Reduction Journal*. 2018;15(33).
  222. Pesko MF, Courtemanche CJ, Catherine Maclean J. The effects of traditional cigarette and e-cigarette tax rates on adult tobacco product use. *Journal of risk and uncertainty*. 2020 Jun;60(3):229–58.
  223. Coleman BN, Rostron B, Johnson SE, Ambrose BK, Pearson J, Stanton CA, et al. Electronic cigarette use among US adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013–2014. *Tobacco control*. 2017;26(e2):e117–26.
  224. Soar K, Corcoran O, Dawkins L. Cigalike versus tank system e-cigarettes: Effects on smoking behaviours at the early stage of a quit attempt. *Society for the Study of Addiction*. 2019.
  225. US Surgeon General, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surgeon General's Advisory on E-cigarette Use Among Youth [Internet]. Surgeon General's Notice. 2018 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/surgeon-general-advisory/index.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/surgeon-general-advisory/index.html)
  226. US Food & Drug Administration. Results from the 2021 Annual National Youth Tobacco Survey [Internet]. *Annual National Youth Tobacco Survey*. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/results-annual-national-youth-tobacco-survey>
  227. Tsatsakis A. Toxicological Risk Assessment and Multi-System Health Impacts from Exposure. Tsatsakis A, editor. London: Elsevier; 2021. 341.

228. Pepper JK, Ribisl KM, Brewer NT. Adolescents' interest in trying flavoured e-cigarettes. *Tobacco Control*. 2016 Nov;25(Suppl 2):ii62–6.
229. Balewska A, Raciborski F. "Do-it-yourself" (DIY) e-liquid mixing: users' motivations and awareness of associated dangers – analysis of social media and online content. *Journal of Health Inequalities*. 2021;7(1):32–9.
230. Hoffman AC, Salgado RV, Dresler C, Faller RW, Bartlett C. Flavour preferences in youth versus adults: a review. *Tobacco control*. 2016;25(Suppl 2):ii32–9.
231. Patten T, de Biasi M. History repeats itself: Role of characterizing flavors on nicotine use and abuse. *Neuropharmacology*. 2020;177:108162.
232. Miech R, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. E-cigarette use as a predictor of cigarette smoking: results from a 1-year follow-up of a national sample of 12th grade students. *Tobacco control*. 2017;26(e2):e106–11.
233. Kapelewski CH, Vandenberg DJ, Klein LC. Effect of the monoamine oxidase inhibition on rewarding effects of nicotine in rodents. *Current drug abuse reviews*. 2011 Jun;4(2):110–21.
234. St Helen G, Shahid M, Chu S, Benowitz NL. Impact of e-liquid flavors on e-cigarette vaping behavior. *Drug and alcohol dependence*. 2018 Aug 1;189:42–8.
235. Gonzalez JE, Cooke WH. Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2021 Jan 1;320(1):H248–55.
236. Addicott MA, Sweitzer MM, McClernon FJ. The Effects of Nicotine and Tobacco Use on Brain Reward Function: Interaction With Nicotine Dependence Severity. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2019;21(6):764–71.
237. DeVito EE, Krishnan-Sarin S. E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. *Current neuropharmacology*. 2018;16(4):438–59.
238. Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1993 Oct;61(5):743–50.
239. Martinelli T, Candel MJJM, de Vries H, Talhout R, Knapen V, van Schayck CP, et al. Exploring the gateway hypothesis of e-cigarettes and tobacco: a prospective replication study among adolescents in the Netherlands and Flanders. *Tobacco Control*. 2021 Jul 5;tobaccocontrol-2021-056528.
240. Audrain-McGovern J, Rodriguez D, Pianin S, Alexander E. Initial e-cigarette flavoring and nicotine exposure and e-cigarette uptake among adolescents. *Drug and alcohol dependence*. 2019;202:149–55.
241. Bates C. The US vaping flavour ban: twenty things you should know [Internet]. *Counterfactual*. 2019 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://clivebates.com/the-us-vaping-flavour-ban-twenty-things-you-should-know/>
242. Clement D, Ossowski Y, Landl M. Why Vape Flavors Matter [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://241yjo5ffc43s84vz4462arn-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/09/WHY-VAPE-FLAVORS-MATTER-POLICY-PAPER.pdf>
243. Gravelly S, Cummings KM, Hammond D, Lindblom E, Smith DM, Martin N, et al. The Association of E-cigarette Flavors With Satisfaction, Enjoyment, and Trying to Quit or Stay Abstinent From Smoking Among Regular Adult Vapers From Canada and the United States: Findings From the 2018 ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. *Nicotine & Tobacco Research [Internet]*. 2020 Oct 8 [cited 2021 Nov 17];22(10):1831–41.

Available from: <https://academic.oup.com/ntr/article/22/10/1831/5843872>

244. Balfour DJK, Benowitz NL, Colby SM, Hatsukami DK, Lando HA, Leischow SJ, et al. Balancing Consideration of the Risks and Benefits of E-Cigarettes. *American Journal of Public Health*. 2021 Sep;111(9):1661–72.
245. Abrams D, Adriaens K, Bates C, Baeyens C, Borland R, Cox S, et al. Regulation of e-cigarette flavours – a response to the Netherlands flavour ban [Internet]. Public Submission. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://drive.google.com/file/d/1bhj\\_NPp5rar-VYoDRA4PQ8vLUkIIG2s9S/view](https://drive.google.com/file/d/1bhj_NPp5rar-VYoDRA4PQ8vLUkIIG2s9S/view)
246. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products [Internet]. CDC 24/7. 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [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)
247. Health Canada. Consultation: Proposed vaping products' flavour regulations and order [Internet]. Public Consultation. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-vaping-product-flavour-regulations-order.html>
248. Abrams D, Bates C, Niaura R, Sweanor D. Proposed vaping products' flavour regulations – a response [Internet]. Counterfactual. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://clivebates.com/documents/CanadaFlavourBanSept2021.pdf>
249. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Changes from 2017 to 2018 in e-cigarette use and in ever marijuana use with e-cigarettes among US adolescents: analysis of the National Youth Tobacco Survey. *Addiction (Abingdon, England)*. 2021;116(1):139–49.
250. Pesko MF, Hughes JM, Faisal FS. The influence of electronic cigarette age purchasing restrictions on adolescent tobacco and marijuana use. *Preventive Medicine*. 2016 Jun;87:207–12.
251. Friedman AS. How does electronic cigarette access affect adolescent smoking? *Journal of Health Economics*. 2015 Dec;44:300–8.
252. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2019 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes>
253. Landl M, World Vapers Alliance. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/c34474d3-19d5-4286-83d9-e866d191bcff>
254. Montanari L, Property Rights Alliance. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/7f21c463-9bdb-46b1-a75a-98e8c8ce14a5>
255. Chaplia M, Consumer Choice Centre. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/18521ca1-0738-4014-bffc-3d709226d3d5>
256. Dahlmann D, Independent European Vape Alliance. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/54b0cf01-c2e9-4e22-a8c2-10a029e31c61>
257. Response of 24 international experts, Bates C. Regulering smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/bf5d0c59-b4bb-41c0-b521-9167659326c3>

258. Snowdon C, EPICENTER. Reguleren smaakjes e-sigaret. Public Consultation overheid. nl. 2021.
259. Polosa R, CoEHAR - University of Catania. Reguleren smaakjes e-sigaret [Internet]. Public Consultation overheid.nl. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.internetconsultatie.nl/smaakjes/reactie/10a2fe47-b725-48ab-bb2e-8fa28a077b6c>
260. World Vapers' Alliance. Response to the SCHEER Preliminary Opinion on electronic cigarettes [Internet]. Back Vaping Beat Cancer. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://worldvapersalliance.com/wp-content/uploads/2020/10/2020-10-21-WVA-SCHEER-Consultation-Response.pdf>
261. European Tobacco Harm Reduction Advocates. ETHRA Response to SCHEER Report on Electronic Cigarettes [Internet]. ETHRA. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://ethra.co/images/SCHEER\\_Flavours.pdf](https://ethra.co/images/SCHEER_Flavours.pdf)
262. Consumer Choice Centre. Consumer Choice Centre Response to SCHEER Report on Electronic Cigarettes [Internet]. CCC. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://consumerchoicecenter.org/wp-content/uploads/2020/10/SCHEER-Consultation-Response.pdf>
263. Bates C. European Commission SCHEER scientific opinion on e-cigarettes – a guide for policymakers [Internet]. Counterfactual. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://clivebates.com/european-commission-scheer-scientific-opinion-on-e-cigarettes-a-guide-for-policymakers/>
264. Health Canada. Consultation: Proposed vaping products' flavour regulations and order [Internet]. Open Consultation. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-vaping-product-flavour-regulations-order.html>
265. Greenwood M. Ban on flavored vaping may have led teens to cigarettes, study suggests [Internet]. Yale News. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://news.yale.edu/2021/05/25/ban-flavored-vaping-may-have-led-teens-cigarettes-study-suggests>
266. Norcia A. Vape Bans Are Creating a Thriving Illicit Market . Filter Mag [Internet]. 2020 Jul 8 [cited 2021 Nov 17]; Available from: <https://filtermag.org/vape-bans-illicit-market/>
267. Nichols S. The Black Market of Vaping. 2020 [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2021 Nov 17]; Available from: <https://www.sbs.com.au/news/the-feed/the-black-market-of-vaping>
268. Gravely S, Smith DM, Liber AC, Cummings KM, East KA, Hammond D, et al. Responses to potential nicotine vaping product flavor restrictions among regular vapers using non-tobacco flavors: Findings from the 2020 ITC Smoking and Vaping Survey in Canada, England and the United States. *Addictive Behaviors*. 2022 Feb;125:107152.
269. Schoenborn CA, Gindi RM. Electronic Cigarette Use Among Adults: United States, 2014. *NCHS data brief*. 2015 Oct;(217):1–8.
270. Delnevo CD, Giovenco DP, Steinberg MB, Villanti AC, Pearson JL, Niaura RS, et al. Patterns of Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2016 May;18(5):715–9.
271. Coleman BN, Rostron B, Johnson SE, Ambrose BK, Pearson J, Stanton CA, et al. Electronic cigarette use among US adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013–2014. *Tobacco control*. 2017;26(e2):e117–26.
272. 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 popu-

- lation-based study. *Tobacco control*. 2015 Dec;24(e4):e264-70.
273. Andler R, Guignard R, Wilquin J-L, Beck F, Richard J-B, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarette use in France in 2014. *International journal of public health*. 2016 Mar;61(2):159–65.
  274. Shiplo S, Czoli CD, Hammond D. E-cigarette use in Canada: prevalence and patterns of use in a regulated market. *BMJ Open*. 2015 Aug 26;5(8):e007971.
  275. Reid JL, Rynard VL, Czoli CD, Hammond D. Who is using e-cigarettes in Canada? Nationally representative data on the prevalence of e-cigarette use among Canadians. *Preventive medicine*. 2015 Dec;81:180–3.
  276. Li J, Newcombe R, Walton D. The prevalence, correlates and reasons for using electronic cigarettes among New Zealand adults. *Addictive behaviors*. 2015 Jun;45:245–51.
  277. Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Castaños C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2014 Sep;103(9):913–21.
  278. Arrazola RA, Singh T, Corey CG, Husten CG, Neff LJ, Apelberg BJ, et al. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2015 Apr 17;64(14):381–5.
  279. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, Husten CG, Neff LJ, Homa DM, et al. Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016 Apr 15;65(14):361–7.
  280. Johnston L, O'Malley P, Miech R, Bachman J, Schulenberg J. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2014: Overview, key findings on adolescent drug use. *Ann Arbor, MI*. 2015;
  281. Johnston L, O'Malley P, Miech R, Bachman J, Schulenberg J. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2015: Overview, key findings on adolescent drug use. *Ann Arbor, MI*. 2016;
  282. Villanti AC, Pearson JL, Glasser AM, Johnson AL, Collins LK, Niaura RS, et al. Frequency of Youth E-Cigarette and Tobacco Use Patterns in the United States: Measurement Precision Is Critical to Inform Public Health. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017 Nov 1;19(11):1345–50.
  283. Warner KE. Frequency of E-Cigarette Use and Cigarette Smoking by American Students in 2014. *American journal of preventive medicine*. 2016;51(2):179–84.
  284. Farsalinos K, Tomaselli V, Polosa R. Frequency of Use and Smoking Status of U.S. Adolescent E-Cigarette Users in 2015. *American journal of preventive medicine*. 2018;54(6):814–20.
  285. Evans-Polce RJ, Veliz PT, Boyd CJ, McCabe SE. E-Cigarette and Cigarette Use Among U.S. Adolescents: Longitudinal Associations With Marijuana Use and Perceptions. *American journal of preventive medicine*. 2020;58(6):854–7.
  286. Eastwood B, Dockrell MJ, Arnott D, Britton J, Cheeseman H, Jarvis MJ, et al. Electronic cigarette use in young people in Great Britain 2013-2014. *Public health*. 2015 Sep;129(9):1150–6.
  287. Bauld L, MacKintosh AM, Eastwood B, Ford A, Moore G, Dockrell M, et al. Young People's Use of E-Cigarettes across the United Kingdom: Findings from Five Surveys 2015-2017. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(9).
  288. 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*. 2015 Aug 18;314(7):700.
289. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA pediatrics*. 2015 Nov;169(11):1018–23.
  290. Wills TA, Knight R, Sargent JD, Gibbons FX, Pagano I, Williams RJ. Longitudinal study of e-cigarette use and onset of cigarette smoking among high school students in Hawaii. *Tobacco control*. 2017;26(1):34–9.
  291. Barrington-Trimis JL, Berhane K, Unger JB, Cruz TB, Urman R, Chou CP, et al. The E-cigarette Social Environment, E-cigarette Use, and Susceptibility to Cigarette Smoking. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2016;59(1):75–80.
  292. Unger JB, Soto DW, Leventhal A. E-cigarette use and subsequent cigarette and marijuana use among Hispanic young adults. *Drug and alcohol dependence*. 2016 Jun 1;163:261–4.
  293. 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 pediatrics*. 2017;171(8):788–97.
  294. Niaura RS, Glynn TJ, Abrams DB. Youth experimentation with e-cigarettes: another interpretation of the data. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):641–2.
  295. Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP, Kirisci L, Reynolds MD, Kreek MJ, et al. Common liability to addiction and “gateway hypothesis”: theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug and alcohol dependence*. 2012 Jun;123 Suppl 1:S3-17.
  296. van Leeuwen AP, Verhulst FC, Reijneveld SA, Vollebergh WAM, Ormel J, Huizink AC. Can the gateway hypothesis, the common liability model and/or, the route of administration model predict initiation of cannabis use during adolescence? A survival analysis--the TRAILS study. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2011 Jan;48(1):73–8.
  297. Centers for Disease Control and Prevention. Youth and Tobacco Use [Internet]. CDC 24/7. 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/youth\\_data/tobacco\\_use/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/youth_data/tobacco_use/index.htm)
  298. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational Exposure to Diacetyl and 2,3-Pentanedione [Internet]. 2011 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/NIOSH-245/DraftDiacetylCriteriaDocument081211.pdf>
  299. Díaz A, Ventura F, Galceran MT. Identification of 2,3-butanedione (diacetyl) as the compound causing odor events at trace levels in the Llobregat River and Barcelona's treated water (Spain). *Journal of chromatography*. 2004 Apr 23;1034(1–2):175–82.
  300. Blank I, Sen A, Grosch W. Potent odorants of the roasted powder and brew of Arabica coffee. *Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*. 1992 Sep;195(3):239–45.
  301. Mathews JM, Watson SL, Snyder RW, Burgess JP, Morgan DL. Reaction of the butter flavorant diacetyl (2,3-butanedione) with N- $\alpha$ -acetylarginine: a model for epitope formation with pulmonary proteins in the etiology of obliterative bronchiolitis. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010 Dec 22;58(24):12761–8.
  302. National Toxicology Program. Chemical Information Review Document for Artificial Butter Flavoring and Constituents Diacetyl [CAS No. 431-03-8] and Acetoin [CAS No. 513-86-0]. Supporting Nomination for Toxicological Evaluation [Internet]. Chemical In-



- formation Review Document. 2007 [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem\\_background/exsumpdf/artificial\\_butter\\_flavoring\\_508be.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/artificial_butter_flavoring_508be.pdf)
303. Nakagawa J, Ishikura S, Asami J, Isaji T, Usami N, Hara A, et al. Molecular characterization of mammalian dicarbonyl/L-xylulose reductase and its localization in kidney. *The Journal of biological chemistry*. 2002 May 17;277(20):17883–91.
  304. Otsuka M, Mine T, Ohuchi K, Ohmori S. A detoxication route for acetaldehyde: metabolism of diacetyl, acetoin, and 2,3-butanediol in liver homogenate and perfused liver of rats. *Journal of biochemistry*. 1996 Feb;119(2):246–51.
  305. Sawada H, Hara A, Nakayama T, Seiriki K. Kinetic and structural properties of diacetyl reductase from hamster liver. *Journal of biochemistry*. 1985 Nov;98(5):1349–57.
  306. Morris JB, Hubbs AF. Inhalation dosimetry of diacetyl and butyric acid, two components of butter flavoring vapors. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2009 Mar;108(1):173–83.
  307. Gloede E, Cichocki JA, Baldino JB, Morris JB. A validated hybrid computational fluid dynamics-physiologically based pharmacokinetic model for respiratory tract vapor absorption in the human and rat and its application to inhalation dosimetry of diacetyl. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011 Sep;123(1):231–46.
  308. Endo S, Matsunaga T, Horie K, Tajima K, Bunai Y, Carbone V, et al. Enzymatic characteristics of an aldo-keto reductase family protein (AKR1C15) and its localization in rat tissues. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2007 Sep 1;465(1):136–47.
  309. Weigt SS, DerHovanesian A, Wallace WD, Lynch JP, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2013 Jun;34(3):336–51.
  310. Schlesinger C, Meyer CA, Veeraraghavan S, Koss MN. Constrictive (obliterative) bronchiolitis: diagnosis, etiology, and a critical review of the literature. *Annals of diagnostic pathology*. 1998 Oct;2(5):321–34.
  311. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002 Mar;21(3):297–310.
  312. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical Bronchiolitis Obliterans in Workers at a Microwave-Popcorn Plant. *New England Journal of Medicine*. 2002 Aug;347(5):330–8.
  313. Yu J. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. *Korean journal of pediatrics*. 2015 Dec;58(12):459–65.
  314. Saber H, Saburi A, Ghanei M. Clinical and paraclinical guidelines for management of sulfur mustard induced bronchiolitis obliterans; from bench to bedside. *Inhalation toxicology*. 2012 Nov;24(13):900–6.
  315. National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Health Hazard Evaluation Report: HETA 85-171-1710 [Internet]. Health Hazard Evaluation Report. 1985 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/1985-0171-1710.pdf>
  316. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fixed obstructive lung disease in workers at a microwave popcorn factory--Missouri, 2000-2002. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2002 Apr 26;51(16):345–7.

317. Parmet A. Bronchiolitis in Popcorn-Factory Workers. *New England Journal of Medicine*. 2002 Dec 12;347(24):1980–2.
318. Ezrailson EG. Bronchiolitis in popcorn-factory workers. *The New England journal of medicine*. 2002 Dec 12;347(24):1980–2; author reply 1980-2; discussion 1980-2.
319. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *The European respiratory journal*. 2004 Aug;24(2):298–302.
320. Kanwal R. Bronchiolitis obliterans in workers exposed to flavoring chemicals. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008 Mar;14(2):141–6.
321. Kanwal R, Kullman G, Piacitelli C, Boylstein R, Sahakian N, Martin S, et al. Evaluation of flavorings-related lung disease risk at six microwave popcorn plants. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2006 Feb;48(2):149–57.
322. Kanwal R, Kullman G, Fedan KB, Kreiss K. Occupational lung disease risk and exposure to butter-flavoring chemicals after implementation of controls at a microwave popcorn plant. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 126(4):480–94.
323. van Rooy FG, Smit LAM, Houba R, Zaat VAC, Rooyackers JM, Heederik DJJ. A cross-sectional study of lung function and respiratory symptoms among chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *Occupational and environmental medicine*. 2009 Feb;66(2):105–10.
324. Halldin CN, Suarathana E, Fedan KB, Lo Y-C, Turabelidze G, Kreiss K. Increased respiratory disease mortality at a microwave popcorn production facility with worker risk of bronchiolitis obliterans. *PLoS one*. 2013;8(2):e57935.
325. Hubbs AF, Battelli LA, Goldsmith WT, Porter DW, Frazer D, Friend S, et al. Necrosis of nasal and airway epithelium in rats inhaling vapors of artificial butter flavoring. *Toxicology and applied pharmacology*. 2002 Dec 1;185(2):128–35.
326. Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ, Palmer SM. Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2008 May;103(1):169–80.
327. Palmer SM, Flake GP, Kelly FL, Zhang HL, Nugent JL, Kirby PJ, et al. Severe airway epithelial injury, aberrant repair and bronchiolitis obliterans develops after diacetyl instillation in rats. *PLoS one*. 2011 Mar 25;6(3):e17644.
328. Day G, LeBouf R, Grote A, Pendergrass S, Cummings K, Kreiss K, et al. Identification and measurement of diacetyl substitutes in dry bakery mix production. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2011 Feb;8(2):93–103.
329. Zaccone EJ, Thompson JA, Ponnath DS, Cumpston AM, Goldsmith WT, Jackson MC, et al. Popcorn flavoring effects on reactivity of rat airways in vivo and in vitro. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2013;76(11):669–89.
330. Morgan DL, Jokinen MP, Price HC, Gwinn WM, Palmer SM, Flake GP. Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: implications for bronchiolitis obliterans in humans. *Toxicologic pathology*. 2012 Apr;40(3):448–65.
331. Morgan DL, Jokinen MP, Johnson CL, Price HC, Gwinn WM, Bousquet RW, et al. Chemical Reactivity and Respiratory Toxicity of the  $\alpha$ -Diketone Flavoring Agents: 2,3-Butanedione, 2,3-Pentanedione, and 2,3-Hexanedione. *Toxicologic pathology*. 2016;44(5):763–83.
332. Hubbs AF, Cumpston AM, Goldsmith WT, Battelli LA, Kashon ML, Jackson MC, et al. Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley

- rats. *The American journal of pathology*. 2012 Sep;181(3):829–44.
333. European Commission. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Diacetyl [Internet]. SCOEL/SUM/149. 2014 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6511>
  334. Gaffney SH, Abelman A, Pierce JS, Glynn ME, Henshaw JL, McCarthy LA, et al. Naturally occurring diacetyl and 2,3-pentanedione concentrations associated with roasting and grinding unflavored coffee beans in a commercial setting. *Toxicology Reports*. 2015;2:1171–81.
  335. Fujioka K, Shibamoto T. Determination of toxic carbonyl compounds in cigarette smoke. *Environmental toxicology*. 2006 Feb;21(1):47–54.
  336. Moree-Testa P, Saint-Jalm Y. Determination of [alpha]-dicarbonyl compounds in cigarette smoke. *Journal of Chromatography*. 1981;217:197–208.
  337. Pierce JS, Abelman A, Spicer LJ, Adams RE, Finley BL. Diacetyl and 2,3-pentanedione exposures associated with cigarette smoking: implications for risk assessment of food and flavoring workers. *Critical reviews in toxicology*. 2014 May;44(5):420–35.
  338. Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2015 Feb;17(2):168–74.
  339. 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. *Environmental health perspectives*. 2016;124(6):733–9.
  340. Raheison C, Girodet P-O. Epidemiology of COPD. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2009 Dec;18(114):213–21.
  341. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *The New England journal of medicine*. 1974 Oct 10;291(15):755–8.
  342. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guideline 92: Stop smoking interventions and services [Internet]. NICE CG 92. 2021 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng92>
  343. UK Parliament Science and Technology Committee. UK Parliament Science and Technology Committee: E-cigarettes enquiry [Internet]. parliament.uk. 2018 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmsctech/505/50502.htm>