

INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CIGARRILLO ELECTRÓNICO
EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Fecha de realización: 27/12/2016

Fecha de última actualización: 14/10/2016

Código interno: IURETS009_20161220_ANMAT

ÍNDICE

Índice	1
Resumen para la comunidad	2
Resumen Ejecutivo	4
Contexto	7
Introducción	8
Información Epidemiológica	9
Tecnología	10
Objetivo o Pregunta	14
Búsqueda y análisis de la evidencia científica	15
Criterios de Elegibilidad de los estudios	15
Flujograma de estudios	15
Resultados y conclusiones	16
Análisis de estudios primarios	16
Análisis de las RS y MA	17
Eficacia	17
Seguridad	20
Discusión	22
Conclusiones	26
Recomendaciones	27
Conflicto de Intereses	27
Bibliografía	28

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

Fumar es la mayor causa prevenible de enfermedades crónicas y muerte en el mundo, y la nicotina es la principal sustancia adictiva presente en los productos del tabaco. En la actualidad existen tratamientos efectivos para dejar de fumar, incluyendo las terapias de bloqueo y de reemplazo de nicotina que han sido evaluadas y aprobadas por la ANMAT y la mayoría de las agencias regulatorias del mundo.

Los cigarrillos electrónicos (CEs) han sido introducidos en el mercado como una alternativa para dejar de fumar o reducir el consumo de tabaco. Los CEs son dispositivos muchas veces en forma de cigarrillo según el modelo, que están constituidos básicamente por 3 elementos: la batería, el atomizador y el cartucho. Estos elementos se ensamblan unos con otros y forman una unidad, que produce un vapor que se aspira, simulando el acto de fumar, y se llama "vapeo". El producto no contiene tabaco pero sí nicotina.

Los dispositivos van evolucionando en busca de diseños atractivos, sabores diversos, baterías más grandes y recargables, líquidos de recarga intercambiables y "experiencia de vapeo" más satisfactorias, que siguen una lógica de mercado. Su uso ha crecido exponencialmente en el mundo a pesar de que muy pocos países lo han aprobado para su venta libre, y menos como dispositivo específico para dejar de fumar. Los fabricantes de CEs no proporcionan información completa sobre los productos químicos utilizados en el proceso de fabricación o sobre los productos químicos que pueden ser liberados o sintetizados durante el proceso de generación de vapor que se produce durante el uso. Los estudios realizados revelan que los vapores contienen tóxicos y compuestos cancerígenos, metales pesados y cromo, plomo y níquel, siendo éste último más elevado que los detectados en el humo de los cigarrillos convencionales. Esta incertidumbre obliga a seguir muy de cerca y periódicamente las consecuencias de su uso en las personas.

El objetivo de este informe es comunicar las evidencias disponibles hasta ahora sobre la eficacia y seguridad del CE para dejar de fumar.

No existen pruebas para afirmar que los cigarrillos electrónicos son efectivos para dejar de fumar, en comparación con los tratamientos actuales aprobados para abandonar el hábito en por lo menos seis meses de seguimiento. Los efectos adversos a corto plazo son muy frecuentes y moderados, pero pueden llegar a ser graves por intoxicación aguda y por daño potencialmente severo por explosión de la batería. No se ha establecido la seguridad de su uso a largo plazo. Sería imprudente su uso en aquellos que nunca probaron tabaco, porque puede generar adicción a la nicotina.

La tecnología electrónica emergente y cada vez más sofisticada, se encuentra asociada en este caso al consumo de sustancias potencialmente tóxicas o peligrosas. La alta variabilidad actual en el dispositivo y en las sustancias que entrega el vapor inhalado y su potencial de daño, son inaceptables en cualquier producto destinado al tratamiento o a la recreación en el ser humano.

En función de lo expuesto, la ANMAT ratifica la decisión adoptada mediante la disposición 3226/11 de prohibir la importación, distribución, comercialización y la publicidad o cualquier modalidad de promoción del cigarrillo electrónico en todo el territorio nacional, debido a la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del cigarrillo electrónico.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CIGARRILLO ELECTRÓNICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes: Fumar es el principal factor de riesgo prevenible de enfermedad crónica y muerte en el mundo y la nicotina es la principal sustancia adictiva presente en los productos del tabaco. En la actualidad existen tratamientos efectivos para dejar de fumar, incluyendo las terapias de bloqueo y de reemplazo de nicotina que han sido evaluadas y aprobadas por la ANMAT y la mayoría de las agencias regulatorias del mundo.

Los cigarrillos electrónicos (CEs) han sido introducidos en el mercado como una alternativa para dejar de fumar o reducir el consumo de tabaco. Estos dispositivos producen vapor por calentamiento de un líquido, mediante una batería, el cual es inhalado por el usuario simulando el acto de fumar. No tienen tabaco, pero sí nicotina, por lo cual no se inhala sólo vapor de agua, sino muchas sustancias en una dosis individual desconocida.

Numerosas agencias regulatorias internacionales y la OMS desaconsejan o prohíben el uso de CEs. La Disposición 3226/11 de ANMAT y la Ley nacional Nº 26.687 regulan en el mismo sentido, considerándolo un producto del tabaco.

Los datos disponibles sobre el uso del CE muestran un rápido incremento de su uso en la mayoría de los países desarrollados. El sostenido aumento del consumo se puede deber entre otros, al hecho de que imitan los efectos psicológicos, elementos cognitivos, sociales y del comportamiento de fumar, además de aportar nicotina. Es preocupante también el papel de los CEs como un producto de *puerta de entrada* para fumar tabaco o bien como un disparador de recaída.

Los CEs, también llamados lapiceras, e-cigs, dispositivos electrónicos de nicotina, sistema electrónico de administración de nicotina (SEAN) o dispositivos liberadores de nicotina electrónicos, están constituidos básicamente por 3 elementos: la batería (battery), el atomizador (atomizer) y el cartucho (cartridge). Estos elementos se ensamblan unos con otros y forman un dispositivo que puede tener el aspecto de un cigarrillo (Figura 1).

Los dispositivos van evolucionando en busca de diseños atractivos, sabores diversos, baterías más grandes y recargables, líquidos de recarga intercambiables y "experiencia de vapeo" más satisfactorias. Los fabricantes de CEs no proporcionan información completa sobre los productos químicos utilizados en el proceso de fabricación o sobre los productos químicos que pueden ser liberados o sintetizados durante el proceso de generación de vapor que se produce durante el uso. Los estudios realizados revelan que los vapores contenían cuatro grupos de tóxicos y

compuestos cancerígenos: carbonilos, compuestos orgánicos volátiles, nitrosaminas y metales pesados. También han sido encontrados metales como cromo, plomo y níquel, siendo éste último más elevado que los detectados en el humo de los cigarrillos convencionales.

La no comprobada eficacia frente a otros tratamientos aprobados para dejar de fumar, su toxicidad y daño potencial y el fácil acceso a un dispositivo que entrega vapor, de composición y concentraciones desconocidas e irregulares, obliga a revisar periódicamente las consecuencias del uso del dispositivo para determinar sus efectos a largo plazo, sobre todo por la inaceptable asimetría de información entre los usuarios y los que lo producen, promocionan y comercializan.

Objetivo

Evaluar la seguridad del uso del cigarrillo electrónico (CE) y su eficacia como intervención para dejar de fumar.

Método

Se llevó a cabo una revisión sistemática donde se incluyeron 7 estudios de 111 encontrados, que evaluaron la seguridad y eficacia del CE. Los puntos finales fueron cesación a 6 meses y eventos adversos (EA), publicados hasta el 14 de octubre de 2016. La cesación se definió como abstinencia completa de cigarrillos reportada por el paciente durante un tiempo de seguimiento de al menos 6 meses.

Resultados

Las RS y MA analizados contienen importantes deficiencias metodológicas: cesación a corto plazo, alto riesgo de sesgo, pobre calidad de los estudios publicados e incluidos y conflicto de intereses, que no permiten sostener conclusiones definidas. Se identificaron sólo dos ICCAs que evalúan seguridad y eficacia para dejar de fumar, para un periodo adecuado de cesación (≥ 6 meses). Bullen et al comparando CE vs parches de nicotina no mostró diferencias entre ambas intervenciones: DAR 1,51 (IC 95% -2,49 a 51,51). Tampoco en CE de nicotina versus los CE con placebo: DAR 3,16 IC 95% -2,29 a 8,61. La tasa de incidencia de efectos adversos (EA) para los CEs con nicotina vs parches es 1,05, IC95% 0,82 a 1,34, $p=0,7$. Caponetto et al para cesación no mostró diferencias entre las 3 ramas del estudio a las 52 semanas de seguimiento, $P=0,59$. La reducción para el mismo tiempo de seguimiento fue evaluada mediante la prueba de rangos de Wilcoxon (según protocolo) que mostró una $P=0,0001$. Con las limitaciones mencionadas, las RS y MA demostraron prácticamente lo mismo. Si bien es probable que el CE tenga alguna eficacia para reducir a corto plazo el número de cigarrillos de tabaco

consumido, su eficacia para dejar de fumar a seis meses no fue demostrada frente a los tratamientos aprobados.

Los efectos adversos (EA) pueden clasificarse como de índole sistémica, tóxica y por daño mecánico. Su análisis minucioso muestra que tanto la salud de los niños como la de los adultos se ve afectada negativamente por la utilización de CE como alternativa para abandonar el hábito de fumar, ya que puede producir lesiones severas y hasta la muerte, así como afectar a individuos sanos y exacerbar condiciones preexistentes. Dado que hace relativamente poco que los CE están en el mercado, todavía no hay evidencia suficiente sobre los EAs que puedan tener a largo plazo. Sin embargo, es probable que los efectos causados por la nicotina (adicción, patología cardiovascular y mayor riesgo de cáncer, por ejemplo) sean los mismos que los que se asocian con el consumo de tabaco. Los CE no pueden ser considerados inofensivos.

Si bien es posible que los CE pudieran tener alguna clase de beneficio a nivel de un paciente individual, su impacto colectivo en salud pública es incierto o negativo. La alta variabilidad actual en el dispositivo y en las sustancias que entrega el vapor inhalado y su potencial de daño, es inaceptable en cualquier producto destinado al tratamiento o a la recreación en el ser humano.

Conclusiones

No existen pruebas para afirmar que los cigarrillos electrónicos son efectivos para dejar de fumar, en comparación con los tratamientos actuales aprobados para abandonar el hábito.

En algunos estudios, son más efectivos que el placebo para disminuir el número de cigarrillos fumados por día y para abandonar el hábito a menos de seis meses.

Los efectos adversos a corto plazo son frecuentes y moderados, pero pueden llegar a ser graves por intoxicación aguda y por daño potencialmente severo por explosión de la batería. No se ha establecido la seguridad a largo plazo. Sería imprudente su uso en aquellos que nunca probaron tabaco, porque puede generar adicción a la nicotina.

Recomendaciones

La ANMAT ratifica la decisión adoptada mediante la Disposición 3226/11 de prohibir la importación, distribución, comercialización y la publicidad o cualquier modalidad de promoción del cigarrillo electrónico en todo el territorio nacional, debido a la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del cigarrillo electrónico.

CONTEXTO

Las agencias sanitarias están interesadas en determinar si los cigarrillos electrónicos (CEs) son eficaces y seguros para dejar de fumar. La publicidad asegura que son menos perjudiciales que los cigarrillos convencionales.

Los usuarios declaran utilizar los CEs para reducir el consumo de tabaco o dejar de fumar. Sin embargo, pueden modificar el contenido de los líquidos de recarga del dispositivo y además pueden utilizarlos con otras drogas como la marihuana¹.

En el año 2013, el mercado del CE fue una de las ocho áreas más importantes de inversión² evidenciando que el uso de estos dispositivos está en pleno auge. En dicho año, en EE.UU. existían 466 marcas, y en el mundo se gastaron US\$ 3.000 millones durante ese año³ en el CE. Se pronostica que las ventas se multiplicarán por 17 para 2030⁴.

No existen datos sobre el uso de CE a escala mundial; no obstante, los datos disponibles de EE.UU., la Comunidad Económica Europea (CEE) y la República de Corea indican que, desde 2008 a 2012, el uso de estos dispositivos se ha duplicado, al menos entre los adultos y adolescentes¹.

En Argentina, la **ley N° 26.687** sobre la regulación de la publicidad, promoción y consumo de los productos elaborados con tabaco, en su artículo 4º (capítulo I-anexo I-reglamentación) establece que "*...serán considerados productos elaborados con tabaco... incluso... los productos para fumar que no sean elaborados con tabaco como el cigarrillo electrónico así como también... los elementos o accesorios para fumar como los dispositivos electrónicos*".

La ANMAT prohibió la importación, distribución, comercialización y la publicidad o cualquier modalidad de promoción del cigarrillo electrónico en todo el territorio nacional, a través de la **Disposición N° 3226/11**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de un informe publicado en el año 2014⁵, señaló que el vapor que liberan los CEs no es inocuo. Y, por ello, recomendó prohibir o regular los CEs hasta que haya suficientes estudios que demuestren su inocuidad; prohibir la publicidad, promoción y patrocinio de los CEs (ya que los fabricantes estaban utilizando publicidades creativas para atraer a los niños y jóvenes) y monitorear de cerca el consumo, incluyendo preguntas sobre CE en las encuestas de salud locales. Además, instó a los países a alentar a los fumadores a dejar de fumar y superar la adicción a la nicotina mediante una combinación de tratamientos ya aprobados. El estudio también reveló que en 39 países (que albergan el 31% de la población mundial) existían prohibiciones generales de publicidad, promoción y patrocinio de CE; además, el uso de CE en lugares públicos estaba prohibido en 30 países (35%), mientras que 19 países (5%) exigían un examen previo a la comercialización, 9 países (4%) exigían

permisos de venta y 29 países (8%) confirmaron políticas sobre ventas de CEs a menores.

Doce países de la Comunidad Económica Europea (CEE) apoyan que los CEs sean regulados como productos medicinales: Austria, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Alemania, Hungría, Holanda, Portugal, Rumania, Eslovenia, Suecia y Francia⁶.

La página web de la agencia australiana **Therapeutic Good Administration (TGA)**

señala que ninguna evaluación ha sido llevada a cabo para evaluar a los cigarrillos electrónicos y, por lo tanto, la calidad y la seguridad de éstos se desconoce⁷. En 2016, **la FDA determinó** que los CEs son productos regulados como tabaco. Sin embargo, los productos comercializados con fines terapéuticos (por ejemplo los comercializados como productos para ayudar a dejar de fumar) serán regulados por la FDA como medicamentos⁸.

Health Canada desaconseja su uso y prohíbe vender o suministrar CE y componentes (batería, atomizador, etc.) a cualquier persona menor de 19 años de edad⁹.

INTRODUCCIÓN

Fumar es la primera causa de muerte prevenible en el mundo¹⁰. Hay una fuerte evidencia que establece que la exposición frecuente a las partículas ultrafinas del humo de tabaco, o a la contaminación del aire, contribuyen a generar procesos inflamatorios pulmonares y sistémicos y a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y respiratoria, así como la muerte¹.

Los tratamientos coadyuvantes farmacológicos para el síndrome de abstinencia de nicotina pueden clasificarse en cuatro categorías: terapia de reemplazo de nicotina (mantenimiento de nicotina de manera menos peligrosa y más manejable a través de la dosificación de la droga), terapia de bloqueo (involucra una medicación antagonista que bloquea los efectos de la nicotina), terapia de disuasión (produce efectos aversivos disparados por el consumo de tabaco) y terapia sintomática o no específica (intenta aliviar el deseo por consumir y los síntomas de abstinencia de nicotina)¹¹.

En la Argentina no se recomienda el uso de tratamientos farmacológicos con insuficiente evidencia de efectividad (benzodicepinas, betabloqueantes, citisina, acetato de plata, cannabinoides) o con evidencia de ineficacia (inhibidores de la recaptación de serotonina, naltrexona, mecamilamina). No se recomienda el uso de otras alternativas con insuficiente evidencia de efectividad (cigarrillo electrónico, glucosa, acupuntura tradicional, electroestimulación, bioinformación/biofeedback, privación sensorial) o con evidencia de ineficacia (láser, hipnosis). Las terapias aversivas son efectivas, pero se desaconseja su uso por ocasionar alta exposición al

humo de tabaco. En cambio, se recomienda el tratamiento farmacológico de primera línea para el intento de abandono y la Terapia de Reemplazo Nicotínico (TRN) que comprende parches, chicles, comprimidos dispersables (estos tres de venta libre) y spray nasal (venta bajo receta)¹².

Todas las terapias farmacológicas deben ser usadas como coadyuvantes de un programa comprensivo de cesación⁶.

La mayor parte de los CE's se comercializan a través de internet, declarando ser inocuos y facilitadores de la deshabituación o la reducción del consumo; sin embargo, su seguridad y eficacia aún no han sido demostradas¹³.

El sostenido aumento del consumo de CE's puede deberse, entre otros, al hecho de que imitan los efectos psicológicos, cognitivos, sociales y de comportamiento de fumar¹⁴.

La utilización de estos productos genera emisión de propilenglicol, partículas PM 2,5 (ultrafinas), nicotina y sustancias cancerígenas que pueden también contaminar los espacios cerrados, con los consecuentes riesgos por exposición pasiva¹³.

Es importante abordar el papel de los CE's como un producto de *puerta de entrada* para fumar tabaco, o bien como un disparador de recaída.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

En nuestro país, la mortalidad por el tabaquismo asciende a más de 40.000 personas cada año, además de la pérdida de 824.804 años de vida saludables. El descenso de la prevalencia del tabaquismo en adultos ha sido constante a nivel nacional: 39,8% en 1999, 33,4% en el 2005 y 30,1% en el 2009 en la población entre 18 y 64 años. En la **Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos-EMTA 2012** implementada por primera vez en Argentina, se evidenció una prevalencia de tabaquismo del 22,3%, mayor en varones (29,6%) que en mujeres (15,7%). El 73,6% de los fumadores había planeado o estaba pensando en dejar de fumar, y el 48,6% había hecho un intento el último año. El 31,6% de los adultos que trabajaban en ambientes cerrados había estado expuesto allí a humo del tabaco, mientras que el 33% sufrió esa exposición en su hogar. El 75,8% obtuvo información sobre los peligros de fumar en medios de comunicación, en tanto que el 41,9% advirtió publicidades de cigarrillos en los sitios de venta. Esta tendencia decreciente en la prevalencia, también se presenta en jóvenes (Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes-EMTJ 2013)¹².

El fumar aumenta el riesgo de Alzheimer y se asocia con un riesgo menor de Parkinson. En el intestino aumenta el riesgo de enfermedad de Crohn, pero puede disminuir el riesgo de colitis ulcerosa¹⁵.

La nicotina está asociada a serios problemas de salud tales como la carcinogénesis (aumenta la proliferación celular en cuello uterino), enfermedades cardiovasculares

(afecta a la frecuencia y el ritmo cardiaco y también se ha demostrado que aumenta el nivel de colesterol en suero, aumentando la formación de coágulos, contribuyendo a la formación de placas de ateroma en los vasos, efecto teratogénico (en útero podría interferir en el desarrollo del sistema nervioso del niño en gestación) e intoxicación (es tóxica a niveles altos, pues la dosis fatal de nicotina ha sido reportada en 30 a 60 mg en adultos y 10 mg en niños, ya sea por vía oral, intravenosa o transdérmica)¹⁵.

Algunos CE's declaran no contener nicotina. Sin embargo, diversos estudios han encontrado que los niveles de nicotina en éstos varían considerablemente, y la entrega de la nicotina no es uniforme entre las distintas marcas¹⁶.

Los datos disponibles sobre el uso del CE muestran un rápido incremento en su uso en países como EE.UU., Polonia, Letonia, Finlandia y Corea, con mayores tasas de uso en Europa que en los EE.UU.¹.

En 2014, el 12,6 % de los adultos de EE.UU. había probado alguna vez un CE, y alrededor del 3,7 % de los adultos los utiliza¹⁷.

Más de 3 millones de estudiantes de secundaria y preparatoria eran usuarios de CE en 2015, frente a un estimado de 2,46 millones en 2014¹⁸. El 81 % de los usuarios jóvenes que utilizaba un CE citaron como la razón principal para su uso la disponibilidad de sabores atractivos¹⁹.

En Inglaterra, el uso del CE ha disminuido desde 2013. Sin embargo, el uso a largo plazo entre los ex fumadores parece ir en aumento²⁰.

Un metaanálisis (MA) mostró que fumar cigarrillos incrementa la probabilidad de usar CE, especialmente en fumadores habituales y adolescentes²¹.

TECNOLOGÍA

Los CE's, también llamados lapiceras, e-cigs, dispositivos electrónicos de nicotina, sistema electrónico de administración de nicotina (SEAN) o dispositivos liberadores de nicotina electrónicos, están constituidos básicamente por 3 elementos: la batería (battery), el atomizador (atomizer) y el cartucho (cartridge). Estos elementos se ensamblan unos con otros, y forman un dispositivo que puede tener el aspecto de un cigarrillo (Figura 1).



Figura 1

Fuente de la figura:

<http://esp.fda.gov/TobaccoProducts/Labeling/ProductsIngredientsComponents/ucm456610.htm#references>

El cartucho está cargado con líquido que puede contener diferentes sustancias como propilenglicol, glicerina y nicotina, entre otras. Cuando el usuario *vapea* y la batería entra en funcionamiento, el atomizador se calienta, el líquido se vierte en su interior y se convierte en vapor inhalado.

Desde su creación en el año 2003 hasta la actualidad, se ha sofisticado el diseño de estos dispositivos; su apariencia externa ha cambiado para hacerlos más atractivos, utilizando distintas formas y colores. Los CE se clasifican en generaciones, las que varían fundamentalmente en diseño, con diferentes características físicas y químicas durante la operación.

Los de primera generación se parecen a los cigarrillos convencionales, pero las baterías suelen ser más pequeñas (en algunos casos no son recargables y, por lo tanto, son menos eficientes). Fueron reportadas pérdidas de nicotina a través de estos dispositivos. Si bien continúan vendiéndose, son considerados obsoletos¹ (ver Figura 2).

Los CE de segunda y tercera generación son totalmente diferentes a los convencionales y poseen baterías más grandes y recargables. Además, permiten ser rellenados con diferentes líquidos por parte de los usuarios¹ (ver Figura 2).

Las baterías más potentes tienen mayor duración y por lo tanto, mayor experiencia de *vapeo* que recibe el usuario, en términos de la cantidad total de vapor producido y de *golpe de garganta*²².



Figura 2

Fuente de la figura: <https://vaporyciencia.com/el-ecig-hoy/>

La segunda generación de CEs parece ser más eficaz que la primera en cuanto a la reducción de los síntomas de la abstinencia de nicotina ²³.

Los de tercera generación incluyen circuitos electrónicos que permiten modificar el voltaje de la batería, de manera de alterar la concentración de nicotina en el vapor¹.

Las diferencias en el voltaje de las baterías dan lugar a una considerable variabilidad en lo que respecta a la capacidad de los productos para calentar la solución y transformarla en un aerosol y, por lo tanto, pueden afectar la administración de nicotina y otros ingredientes y contribuyen a la formación de sustancias tóxicas en las emisiones⁵. Cuanta más potencia tenga la batería, mayor es la temperatura, por lo que las reacciones químicas serán más complejas, afectando significativamente los niveles de compuestos de carbonilo -tóxicos y cancerígenos- en los vapores del CE. A mayor tensión, mayor exposición a los compuestos de carbonilo²⁴.

Otro estudio reveló que los dispositivos de nueva generación, a raíz de las baterías de mayor voltaje, dan lugar a niveles de nicotina en plasma más altas en comparación con los de primera generación²⁵.

Si bien algunos CEs se comercializan como dispositivos sin nicotina y sin tabaco, un análisis cuantitativo de la nicotina en los aerosoles en 16 marcas de cigarrillos (seleccionadas en base a su popularidad en el mercado) demostró que la nicotina total variaba, según la marca, de 0,5 a 15,4 mg¹⁶. Otro estudio reportó una gran variabilidad en las concentraciones de nicotina en las distintas marcas disponibles, etiquetas y cartuchos, y falta de información respecto de las concentraciones en disolventes y saborizantes²⁶. En 2009, un análisis de laboratorio realizado por la FDA informó que, en una serie de muestras, halló cantidades detectables de sustancias cancerígenas y tóxicas para los humanos que no se declaraban. Además, se encontraron otras deficiencias de control de calidad y etiquetado: bajas

cantidades de nicotina en productos cuyo etiquetado decía no contenerla y gran variabilidad en la concentración de nicotina en una misma marca²⁷.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que numerosas publicidades de marcas de CE ofrecen la opción de mezclar y personalizar sus propios sabores con la cantidad deseada de nicotina²².

Además de nicotina, el líquido con el que se cargan los CE contiene: propilenglicol (generalmente alrededor del 70%) y/o glicerina vegetal (generalmente alrededor del 20%), saborizantes y aromas²⁸.

El propilenglicol es el componente fundamental del líquido. Esta sustancia es considerada segura para su utilización como sustancia ingerida; sin embargo, no se cuenta con datos fehacientes sobre su seguridad cuando es inhalada⁶.

La glicerina es otro de los componentes fundamentales de los líquidos de los CE que es considerada segura cuando es consumida por vía oral. No obstante, no se conocen sus efectos cuando es inhalada⁶.

Los saborizantes son otros de los componentes del líquido, encontrándose muchas variedades: tabaco, menta, canela, fruta, etc⁶.

Una encuesta reveló que el 81 % de los usuarios jóvenes de CE citó que la razón principal para su uso es la disponibilidad de sabores atractivos¹⁹ (Figura 3).



Figura 3

Además, se le añaden algunos aditivos para disminuir la acción irritativa sobre la orofaringe⁶.

Otros componentes detectados en los líquidos fueron dietilenglicol, nitrosamina (carcinogénico), cotinina, anabasina, miosmina, beta-nicotirina, formaldehído (carcinogénico), acetaldehído (carcinogénico), acroleína (irritante) del calentamiento de la glicerina¹⁵. Otro estudio detectó etanol, acetol y óxido de propileno (estos últimos carcinogénicos e irritantes respiratorios)²⁹.

Los fabricantes de CE no proporcionan información completa sobre los productos químicos utilizados en el proceso de fabricación, o sobre los productos químicos que pueden ser liberados o sintetizados durante el proceso de generación de vapor que se produce durante el uso³⁰.

Por tanto, el denominado vapor es en realidad un aerosol en el que están en suspensión partículas finas de líquido, sólido o ambos, en un gas que entra en contacto con la boca del usuario y los pulmones por inhalación, para luego exhalar los restantes en el medio ambiente¹⁶. El vapor que emiten los CE también va cargado de sustancias químicas que pueden suponer un riesgo para la salud⁶. La composición del vapor generado depende de los ingredientes del líquido, de las características eléctricas de la batería, de la temperatura y las características del cartucho³¹. Un estudio, en el que se realizaron ensayos de toxicidad para evaluar la naturaleza del vapor generado a partir de los CE, detectó que los vapores contenían cuatro grupos de tóxicos y compuestos cancerígenos: carbonilos, compuestos orgánicos volátiles, nitrosaminas y metales pesados³².

En el vapor de los CE han sido encontrados también metales como cromo, plomo y níquel, siendo éste último más elevado que los detectados en el humo de los cigarrillos convencionales. La International Agency for Research on Cancer clasifica todas estas sustancias como carcinogénicas, sin determinar un umbral de seguridad para su consumo⁶. Otro estudio encontró que las concentraciones de plomo y cromo en forma de vapor estaban dentro del rango de los cigarrillos convencionales, mientras que el níquel fue hasta 100 veces mayor que en éstos³⁰.

En otra investigación se demostró que el vapor de los CE genera exposición pasiva a la nicotina³³, pudiendo conllevar la contaminación del aire por acumulación de estas sustancias (nicotina y PM_{2,5}) y los consecuentes riesgos por exposición pasiva³⁴. Este tipo de partículas pueden penetrar en los pulmones y causar daño asociado al consumo pasivo de CE en sujetos *no vapeadores*, lo cual justifica la vigilancia de la salud entre las personas expuestas y amerita la investigación, a fin de mantener los efectos adversos tan bajos como sea razonablemente posible³⁵.

Se ha mostrado que, después de 5 minutos de utilización de estos productos, aumenta la resistencia de la vía aérea y disminuye la fracción exhalada de óxido nítrico. Este patrón de cambios en los mecanismos de las vías aéreas y del óxido nítrico exhalado es similar al que se produce después de la inhalación del humo del tabaco. Por ello, algunos autores han argumentado que, a largo plazo, los CE tendrían el potencial de producir más cambios permanentes en la función pulmonar, como ocurre en el caso del tabaco¹³.

OBJETIVO

Evaluar la seguridad del uso del cigarrillo electrónico (CE) y su eficacia como intervención para dejar de fumar.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip Database, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse, Lilacs, Scielo, Clinical Trials.gov, Orpha.net, Google académico y búsqueda manual.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, utilizando las siguientes palabras clave: e-cigarette, electronic cigarettes, systematic review, metaanalysis. Límites: Seres humanos, sin restricción de lenguaje.

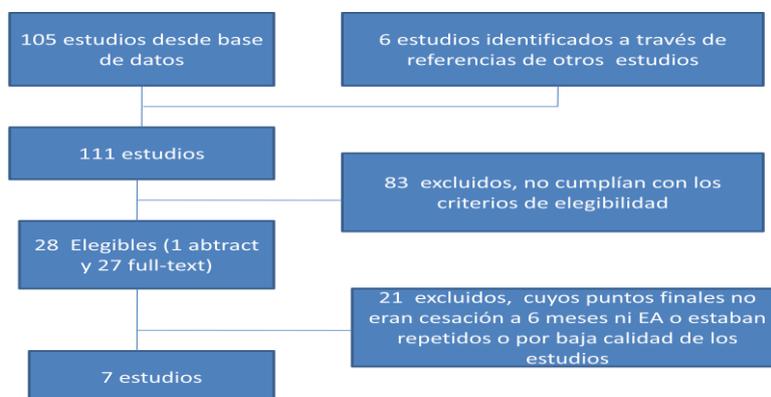
((("electronic cigarettes"[MeSH Terms] OR ("electronic"[All Fields] AND "cigarettes"[All Fields]) OR "electronic cigarettes"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) AND systematic [sb]).

La búsqueda produjo un total de 111 estudios, publicados hasta el 14 de octubre de 2016, en los que 105 provenían de base de datos y 6 de búsqueda manual; luego de aplicar los criterios de exclusión, el número de artículos se redujo a 28. Tras la revisión completa de los textos se excluyeron 21 estudios, y sólo 7 de ellos se consideraron relevantes, en virtud de los puntos finales acordados: cesación a 6 meses y eventos adversos (ver flujograma). La cesación se definió como abstinencia completa de cigarrillos reportada por el paciente durante un tiempo de seguimiento de al menos 6 meses³⁶.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Criterios de inclusión: diseño: revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis con punto final cesación, al menos a 6 meses y EA a corto y largo plazo.

Criterios de exclusión: 1) Las RS y MA que no incluyeran cesación a 6 meses, 2) Artículos de baja calidad metodológica.



Flujograma

RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se incluyeron un total de 7 estudios: 2 estudios primarios (investigaciones clínicas controladas aleatorizadas) y 5 RS y MA. (Anexo 1). Al momento de realizar la revisión, dos ICCAs^{37,38} que fueron diseñados para evaluar seguridad y eficacia constituyeron la base de los 5 MA incluidos y, dado su peso e importancia en la evaluación, se describen aparte.

Análisis de los estudios primarios incluidos

- 1. Bullen et al**³⁷. Investigación clínica controlada aleatorizada de tres grupos paralelos, cuyo objetivo fue investigar si el cigarrillo electrónico es más efectivo que el empleo de parches de nicotina, para ayudar a abandonar el hábito a los fumadores que manifestaban deseo de dejar de fumar. El estudio evaluó 1293 personas, de las cuales 657 participantes > de 18 años que consumían ≥ 10 cigarrillos /día, cumplían con los criterios de inclusión. De todos ellos, 289 personas fueron asignadas a e-cigarrillos de nicotina (16 mg), 295 a parches con nicotina (21 mg), y 73 a cigarrillos electrónicos con placebo. Los puntos finales evaluados fueron: 1. Cesación a los 6 meses, 2. Prevalencia a 7 días del momento de la cesación y 3. EA atribuidos al uso de los CE.

Los investigadores utilizaron la escala visual de 11 puntos para analizar los cambios en el deseo de fumar, y la prueba de Fagerström para determinar el grado de dependencia de la nicotina. La cesación fue evaluada bioquímicamente a través de la exhalación de monóxido de carbono ≤ 10 ppm.

La cesación a seis meses fue considerada por los autores como suficiente para determinar si los fumadores que fueron asistidos con CE abandonaron el tabaquismo, y si el uso de la nicotina provoca EAs después de las ocho semanas de uso.

Las pérdidas de seguimiento fueron del 22% siendo del 17% (n/N=48/289) en el grupo de CE con nicotina, 27% (n/N=80/295) en el grupo de parches y 22% (n/N=16/73) en el grupo de CE sin nicotina (placebo).

Resultados a los 6 meses de seguimiento:

CE de nicotina versus parches = DAR 1,51 IC 95% -2,49 a 51,51.

CE de nicotina versus los CE con placebo =DAR 3,16 IC 95% -2,29 a 8,61.

EA = tasa de incidencia para los CE con nicotina vs parches = 1,05, IC95% 0,82 a 1,34, p=0,7.

Este estudio no pudo determinar diferencias entre la utilización del cigarrillo electrónico, en comparación con los parches para mejorar la cesación del hábito de fumar a los 6 meses de seguimiento. La incidencia de eventos adversos fue alta

para los dos grupos, y no hubo diferencias significativas entre ambos. Los autores concluyeron que deberán realizarse más estudios para determinar la relación entre el beneficio clínico y los EAs a partir de los tres meses de uso de los CEs.

2. Caponnetto et al³⁸. Investigación clínica controlada aleatorizada de tres grupos paralelos, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del cigarrillo electrónico para la reducción o cesación del hábito de fumar en fumadores ≥ 40 cig/día, sin intención de dejar de fumar.

Incluyeron un total 300 participantes adultos.

Intervenciones: Grupo A (N=100) CE con nicotina (dosis 7,2 mg 12 semanas), Grupo B (N=100) CE con nicotina (dosis 7,2 mg 6 semanas y 5,4 mg 6 semanas), Grupo C (N=100) CE sin nicotina 12 semanas. Seguimiento a las 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 52.

Los puntos finales fueron: 1. Cesación, 2. Reducción $\geq 50\%$ cig/día y 3. EA más frecuentes.

Resultados

1. Cesación: medida a través de la reducción en niveles de CO espirado y muestras de saliva en la semana 6 y 12, para medir nicotina en los que declararon que no habían fumado (debiendo ser ≤ 7 ppm), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las 52 semanas: $p=0,59$.

2. Reducción $\geq 50\%$ cig/día.

Se observó una reducción significativa en el valor mediano (por evaluación según protocolo) en cada visita de estudio en el uso de cigarrillos / día en todos los grupos de estudio. Prueba de rangos de Wilcoxon: $p < 0,0001$.

El estudio tuvo un alto nivel de pérdidas en el curso del seguimiento: 117 participantes (grupo A $n=35$, grupo B $n=37$, grupo C $n=45$). Estas pérdidas entre los grupos introdujeron un sesgo de desgaste que invalida la verosimilitud de los resultados para este punto final de resultado. Los autores basados en el análisis por protocolo sugieren que los CEs son prometedores para reducir el número de cigarrillos fumados y pueden conducir a soportar la abstinencia del tabaco.

Análisis de las Revisiones Sistemáticas Incluidas

1. Eficacia

El MA de McRobbie³⁹ incluyó 2 ICCAs (Bullen y Caponnetto), $N=957$. Los puntos finales fueron cesación, reducción y eventos adversos (EA).

Se compararon CE con nicotina vs placebo (CE sin nicotina) $N=662$.

El punto final cesación (CE vs placebo) mostró un RR 2,29 IC 95% 1,05 a 4,96, $I^2=0\%$ $p=0,58$.

La reducción (disminución $\geq 50\%$ cig/día) mostró un RR 1,31 IC95% 1,02 a 1,68, $I^2=0\%$ $p=1$.

En cuanto a los EAs, Bullen³⁷ mostró que no hay diferencias entre CE, de primera generación con nicotina y el placebo. RR 0,97 IC95% 0,71 a 1,34.

Caponnetto³⁸ no encontró diferencias entre los grupos de tratamiento; los EAs más frecuentemente informados fueron: tos (26%), boca seca (22%), falta de aire (20%), irritación de la garganta (17%) y dolor de cabeza (17%).

Las conclusiones del MA mostraron que el uso de los CEs con nicotina fue asociado a una alta tasa de cesación, durante al menos seis meses, en comparación con los participantes que utilizaron el placebo (CE sin nicotina) y al 31% de probabilidades de reducir el consumo de cigarrillos comparado con placebo. No se observaron EAs graves. Los estudios tuvieron un considerable nivel de sesgo, a pesar de que los autores no lo consideran. Los 11 estudios observacionales mencionados de la RS tuvieron alto nivel de sesgo y no se incluyeron en el MA. No fue efectivo vs nicotina.

La RS de Pisinger²⁶ incluyó 76 estudios de distinta índole que tuvieron como puntos finales determinar los componentes del líquido del CE y del vapor y los EAs. Este estudio encontró partículas finas/ultrafinas, metales nocivos (nanopartículas de estaño, cromo, y níquel), nitrosaminas cancerígenas, compuestos orgánicos volátiles, carbonilos cancerígenos además de nicotina y la alta concentración de los compuestos que no se encuentran en cigarrillos convencionales como la glicerina y el propilenglicol. Los investigadores encontraron estudios experimentales que demostraron un aumento de la resistencia de las vías respiratorias después de corto plazo de exposición.

Los resultados sobre EAs a corto plazo citados como los más frecuentes, a menudo viciados por el sesgo de selección, fueron: mareos, irritación de la garganta, sensación de cabeza vacía y tos.

Los autores no pudieron arribar a ninguna conclusión firme debido a los problemas metodológicos, a los severos conflictos de interés, los relativamente pocos y pequeños estudios, las inconsistencias y contradicciones en los resultados y la falta de seguimiento a largo plazo. Respecto a la seguridad, consideran que los resultados estuvieron viciados. Sin embargo, concluyen que difícilmente los CEs pueden ser considerados inofensivos.

La RS y MA de Rahman³⁶ incluyó los puntos finales cesación (eficacia del CE con y sin nicotina durante la abstinencia del consumo de tabaco), asociación entre el uso

de CE y dejar de fumar (a largo plazo y después de al menos seis meses de uso) y reducción. La RS incluyó 6 estudios y el MA dos ICCAs (Bullen³⁷ y Capponetto³⁸).

Cesación del CE vs placebo: Incluyó dos ICCAs (Bullen y Capponetto).

El resultado global del efecto fue: RR 2,29; IC 95% 1,05 a 4,97 $I^2=0\%$
 $p=0,58$.

Para el segundo objetivo del estudio, asociación, se incluyeron 6 estudios (2 ICCAs, 2 cohorte y 2 transversales, N=1.242): el tamaño global del efecto fue medido mediante el tamaño del efecto (ES) = 0.20 IC95% 0,11 a 0,28 $I^2= 93,4\%$ $p<0,001$. El resultado obtenido para asociación estaría sesgado, dado la alta heterogeneidad de los estudios incluidos.

Reducción: incluyeron 3 estudios (N= 529) mostraron una reducción > 50% de cigarrillos/día en el 57%; 27,5% y 14,5% de los participantes según el estudio.

Los autores concluyeron que el uso de CE está asociado a cesación y reducción. A raíz de la alta heterogeneidad entre los estudios, estos resultados no son confiables. Se necesitan más estudios clínicos aleatorizados para asegurar la efectividad, cuando se lo compara con otros métodos de cesación.

Otra limitación de este estudio se evidencia ante la falta de clasificación del status del fumador (grado de dependencia de cada uno) lo cual permitiría el análisis específico de cada grupo.

El MA de Kalkhoran⁴⁰ evaluó cesación. Se incluyeron 38 estudios en la RS y 20 estudios que tenían grupo control en el MA (1 ICCA, 1 estudio cuasi-experimental, 15 estudios de cohorte y 3 estudios transversales).

La medida común del resultado fue OR 0,72 IC95% 0,57 a 0,91, $I^2=77,4\%$ $p<0,0005$.

Este MA concluyó que quienes utilizaron CEs mostraron una probabilidad de 28% menos en dejar de fumar que con placebo. Los autores refieren la existencia de una alta variabilidad en la calidad de los estudios, junto a la alta heterogeneidad entre éstos.

Otra limitación surge de la variabilidad de la definición empleada para medir cesación en los estudios incluidos en el MA, en cuanto a su duración y en cómo fue definida. Además, los autores refieren que el uso del CE y el cese se evaluaron al mismo tiempo. Por todo lo expuesto, los resultados obtenidos no son confiables.

La RS y el MA de Vanderkam¹⁰ incluyó 2 ICCAs que evalúan la capacidad de los CEs para reducir o detener el consumo de tabaco entre los fumadores.

Los usuarios de CE disminuyeron el consumo de tabaco en comparación con el grupo placebo RR 1,30 IC 95% 1,02 a 1,66 a los 6 meses. La tasa de cesación a los 3 meses fue mayor con el CE, RR 2,55 IC95% 1,31 a 4,98.

Los autores determinaron que el uso del CE disminuye el consumo de tabaco entre los fumadores habituales. Se necesitan más estudios para precisar que el CE tiene potencial clínicamente significativo para reducir el consumo y la cesación a largo plazo, entre los fumadores y con un adecuado perfil de seguridad.

La RS y MA de Hartmann-Boyce⁴¹ es una actualización del MA de McRobbie³⁹ (2014), evalúa la seguridad y eficacia de los CE en la cesación a largo plazo. En términos de eficacia obtuvieron los mismos resultados, dado que no incluyeron más estudios a los ya utilizados en el MA.

El MA mostró que el uso de los CE con nicotina fue asociado a una alta tasa de cesación, durante al menos seis meses, en comparación con los participantes que utilizaron el placebo (CE sin nicotina). Esta asociación no se observó cuando se utilizó como comparador a los parches de nicotina.

Los 21 estudios observacionales incluidos en la RS tuvieron alto nivel de sesgo y no se incluyeron en el MA.

La tecnología involucrada y los efectos de liberación de nicotina en los CE de nueva generación son desconocidos.

2. Seguridad

Ninguno de los estudios incluidos estableció EA a largo plazo.

- La RS de reporte de casos de Hua⁴² incluyó 26 estudios de serie de casos, cuyo punto final fue EAs atribuidos al uso de los CE. Del total de participantes de los estudios incluidos en la RS, se detectaron 25 EAs posteriores al uso o exposición al CE o a sus líquidos.

Se identificaron 3 categorías de EAs: efectos sistémicos, intoxicación aguda con nicotina y daño mecánico.

Efectos sistémicos:

Se reportaron 12 casos: respiratorio (6), gastrointestinal (3), cardiovascular (2), neurológicos (1).

Intoxicación aguda con nicotina:

En 11 serie de casos, 12 individuos documentaron intoxicación por nicotina. Se observó exposición accidental (N=3), mal uso/abuso (N=1), ingestión suicida/intencional (N=8); de los 12 individuos, las 7 muertes registradas correspondieron a cuatro niños y tres adultos.

Las vías de administración fueron: ingestión de nicotina, inyección intravenosa, exposición dérmica, uso del CE con drogas, combinación de rutas (ingestión e inyección).

Daño mecánico:

Se reportaron 2 casos causados por la explosión de la batería del CE.

Los autores determinaron que la salud de los niños y los adultos puede ser afectadas negativamente por el CE y/o sus accesorios, pudiendo causar hasta la muerte. Los datos indican además que el uso de éstos puede causar EAs en individuos sanos y exacerbar condiciones preexistentes.

Por otra parte, la RS y MA de Hartmann-Boyce⁴¹ es una actualización del MA de McRobbie³⁹ En cuanto a los EAs, ninguno de los estudios incluidos informó EAs graves, siendo los más frecuentes irritación de boca y garganta.

El ICCA de Bullen³⁷ mostró datos sobre EAs, siendo sus proporciones similares entre los grupos (44,4% CE con nicotina vs 44,7% parches y 45,6 % placebo). CE con nicotina vs placebo (CE sin nicotina) RR 0,97 IC95% 0,71 a 1,34 (N=298); CE con nicotina vs parche RR 0,99 IC95% 0,81 a 1,22 (N=456).

El ICCA de Caponnetto³⁸ informó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos a 3 y 12 meses de seguimiento entre el CE con nicotina y placebo. Ello demuestra que, en todos los grupos, la frecuencia de EAs (con la excepción de irritación de la garganta) disminuyó significativamente con el tiempo.

Otros artículos encontrados aportaron mayor información respecto a la seguridad de los CEs. Un informe de la FDA, realizado en el año 2013, citaba 47 reportes de EAs relacionados con CEs, 8 de los cuales fueron severos: neumonía, fallo cardiaco, quemaduras por explosión de las baterías y muerte de un niño por un posible ahogamiento con un cartucho. Aunque no se pueda justificar la relación causal entre el uso de estos productos y estos eventos, en todos los casos las implicaciones en salud quedan demostradas⁴³.

Como se señalara anteriormente, los líquidos de los CEs pueden ser preparados por el usuario, regulando a voluntad el contenido de nicotina e, involuntariamente, otros productos desconocidos. El principal problema de la manipulación que se realiza al líquido para introducirlo en el atomizador, es que parte de esta nicotina puede entrar en contacto con la piel y producir irritación, o puede ser ingerida por niños de manera accidental. Se sabe que la ingesta de una dosis de solo 6 mg puede ser letal para ellos⁶.

La alta concentración de nicotina en los líquidos presenta riesgo real de toxicidad y de sobredosis fatal¹⁵.

Un artículo ha publicado EAs relacionados a explosiones de CEs, informados desde 2009 hasta 2014 en EE.UU., debido al litio contenido en la batería. Las lesiones por explosión de CEs ocasionaron 25 incidentes, entre los cuales citaron: quemaduras por fuego directo (80% de los pacientes), quemaduras químicas (33%) y lesiones por explosión (27%). Los pacientes han presentado lesiones en la cara (20%), las manos (33%), y el muslo o la ingle (53%)⁴⁴.

También en EE.UU. se ha detectado un importante aumento de llamadas a los centros de toxicología por intoxicaciones relacionadas con la exposición a CEs. Del total de llamadas mensuales por exposición a éstos y a cigarrillos convencionales, los CEs han pasado de ocupar el 0,3% en septiembre de 2010 a un 41,7% en febrero de 2014. Un 51,1% eran exposiciones a CEs en menores de 0-5 años y un 42% en mayores de 20 años. Estas exposiciones por CE se debieron principalmente a ingestión (68,9%), inhalación (16,8%), contacto con los ojos (8,5%) o la piel (5,9%)⁴⁵.

Dado que hace relativamente poco que los CEs están en el mercado, todavía no hay evidencia suficiente sobre los efectos que puedan tener a largo plazo. Sin embargo, es probable que los efectos causados por la nicotina (adicción, patología cardiovascular y mayor riesgo de cáncer, por ejemplo) sean los mismos que los asociados con el consumo de un cigarrillo común. Una complicación importante de los CEs es la posibilidad de que los menores de edad ingieran por error el contenido de los cartuchos²⁸.

Al igual que con los cigarrillos comunes, los no fumadores también están expuestos a la nicotina y a las sustancias tóxicas de los CEs en lugares cerrados.

DISCUSIÓN

Esta evaluación fue desarrollada con la finalidad de evaluar la eficacia y seguridad del CE para ayudar a las personas a dejar el hábito de fumar. Incluyó 7 estudios con punto final cesación al menos de 6 meses, y EA a corto y largo plazo. Se encontraron sólo dos ICCAs^{37,38} que evaluaron seguridad y eficacia para dejar de fumar o reducir el número de cigarrillos/día, para un periodo adecuado de cesación (≥ 6 meses). Los restantes estudios analizados, en su mayoría, contienen importantes deficiencias metodológicas.

El estudio de Bullen et al es una ICCA pragmática, cuyo objetivo está dirigido a investigar si el cigarrillo electrónico es más efectivo que el empleo de parches de nicotina, para ayudar a abandonar el hábito a los fumadores que manifestaban deseo de dejar de fumar. El análisis primario fue realizado según la estrategia "intención de tratar". La cesación a los 6 meses comparando CE vs parches de

nicotina no mostró diferencias entre ambas intervenciones DAR 1,51 (IC 95% -2,49 a 51,51).

El estudio de Capponetto et al es una ICCA que incluyó 300 participantes que no deseaban dejar de fumar y que eran fumadores pesados (consumo \geq 40 cigarrillos día). Evaluó 3 puntos finales: Cesación; Reducción del hábito \geq al 50% y efectos adversos atribuidos al uso del CE. La cesación no mostró diferencias entre las 3 ramas del estudio a las 52 semanas de seguimiento $P = 0,59$. La reducción para el mismo tiempo de seguimiento fue evaluada mediante la prueba de rangos de Wilcoxon (según protocolo) que mostró una $P = 0,0001$. Sin embargo, dado que el estudio tuvo un alto nivel de pérdidas en el seguimiento, introdujo un sesgo de desgaste que invalida la precisión del resultado para este punto final.

Este dato es de suma importancia, dado que ambos ICCAs o alguno de ellos fueron utilizados para el desarrollo de varios de los metaanálisis que fueron incluidos en esta revisión, y por lo tanto influyeron en la confiabilidad de sus resultados.

El MA de Mc Robbie et al. Para el punto final cesación CE vs nicotina mostró un $RR=1,26$ IC 95% de 0,68 a 2,34. Para reducción $\geq 50\%$ de consumo de cigarrillo día un $RR=1,31$ IC95% 1,02 a 1,68. Sus autores aluden la "baja" o "muy baja" calidad de la evidencia de los resultados, debido a la imprecisión generada por el pequeño número de ensayos incluidos. El MA mostró que el uso de los CEs con nicotina en comparación con placebo (CE sin nicotina) fue asociado a una alta tasa de cesación, durante al menos seis meses $RR 2,29$ IC95% 1,05 a 4,96; $I^2=0\%$, $p=0,58$ y un 31% de probabilidades de reducir el consumo de cigarrillos comparado con placebo.

El MA de Rahaman et al para el punto final primario cesación incorporó 2 ICCAs (Bullen y Capponetto) comparando CE con nicotina vs placebo, cuyo resultado expresado mediante el riesgo relativo típico mostró igual resultado que el anterior, un $RR=2,29$ (IC95% 1,05 a 4,96) $I^2 0\%$.

Para el segundo punto final, asociación entre CE y dejar de fumar a largo plazo incluyó 6 estudios: 2 ICCAs, dos estudios transversales y dos estudios de cohorte $N = 1242$. El punto final de resultado fue expresado mediante tamaño del efecto (ES) = 0,20 IC95% 0,11 a 0,28. Los procedimientos estadísticos de tamaño del efecto tienen como finalidad fundamental la cuantificación de la relevancia del efecto obtenido. Dicho de otra forma, se trata de establecer si efectos estadísticamente significativos son relevantes en el campo de aplicación. Este efecto observado carece de significación clínica y, por otra parte, los estudios incluidos presentan un índice de inconsistencia del 93,4%.

El MA de Kalkhoran⁴⁰ evaluó cesación. La medida común del resultado fue OR 0,72 IC95% 0,57 a 0,91, $I^2=77,4\%$ $p<0,0005$. Quienes utilizaron CEs mostraron una probabilidad de 28% menos en dejar de fumar que con placebo. Los autores

refieren la existencia de una alta variabilidad en la calidad de los estudios, junto a la alta heterogeneidad entre éstos. Otra limitación surge de la variabilidad de la definición empleada para medir cesación en los estudios, en cuanto a su duración y en cómo fue definida. Es oportuno recordar que los estudios analíticos no son diseños apropiados para mostrar eficacia.

Con respecto a los eventos adversos a corto plazo, la RS de **Pisinger** incluyó 76 estudios y evaluó sólo EA. Define que, si bien los estudios encontrados en su mayoría están amenazados por vicios metodológicos variados, concluye que los EA relacionados con el uso del CE difícilmente pueden ser considerados inofensivos. Para EA, la RS de **HUA** obtuvo 25 reportes de EA y los clasifica como de índole sistémica, tóxica y por daño mecánico. Su análisis muestra que tanto la salud de los niños como de los adultos se ve afectada negativamente por la utilización de CE como alternativa para abandonar el hábito de fumar, ya que puede producir lesiones severas y hasta la muerte, así como afectar a individuos sanos y exacerbar condiciones preexistentes. Dado que hace relativamente poco que los CE están en el mercado, todavía no hay evidencia suficiente sobre los EAs que puedan tener a largo plazo. Sin embargo, es probable que los efectos causados por la nicotina (adicción, patología cardiovascular, mayor riesgo de cáncer), sean los mismos que los que se asocian con el consumo de tabaco.

Con respecto a los dispositivos, hasta el momento se desconoce el grado de absorción de nicotina ingresada a través de estos productos, pues es difícil de evaluar qué absorbe cada fumador y qué concentración exacta tienen cargada.

Hay un gran número y diversidad de CE en el mercado mundial, con escasa evidencia disponible respecto de su rendimiento y calidad, con características bien diferentes tales como la capacidad para entregar vapor de forma fiable, la posibilidad de modificar la concentración de nicotina en la solución, incluirle sabor y otros aditivos cuyos contenidos no son declarados, así como tampoco se conoce la cantidad de vapor producido¹.

Mientras algunos autores sostienen que podrían reducir en gran medida el daño producido por el tabaco (por reducción o cesación) otros cuestionan su seguridad y eficacia, dado el desconocimiento de los riesgos a largo plazo, el uso dual de cigarrillos convencionales y CE y la posibilidad de ser la puerta de entrada al consumo de nicotina para los no fumadores y adolescentes, convirtiéndose en una nueva práctica pública socialmente aceptable^{46,47}.

Se ha observado también que los CE "renormalizan" la dependencia a la nicotina, actuando como dispositivos de pasarela, haciendo que las personas que no utilizan tabaco se inicien en el hábito⁴⁸.

Las políticas para regular y restringir el consumo de tabaco en la sociedad y el logro de reducciones históricas en el consumo de tabaco, pueden ser socavadas por este PROGRAMA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA – ANMAT

nuevo producto como puerta de entrada a la dependencia de la nicotina⁴⁶. La nicotina es adictiva, y el uso de CEs por personas que no han probado tabaco claramente provoca la adicción a la nicotina³¹.

El efecto de iniciación alude a dos circunstancias posibles: la posibilidad de que los niños (y en general los no fumadores) se inicien en el consumo de nicotina con los CEs a una tasa mayor que la esperada si no existieran los CEs, y la posibilidad de que, una vez adquirida la adicción a la nicotina a través de los CEs, los niños pasen a fumar cigarrillos⁶. La exposición de adolescentes a la nicotina puede tener efectos sobre el cerebro que incrementen la susceptibilidad a la dependencia de la cocaína y otras drogas³¹.

El aumento del número de intoxicaciones accidentales observadas en los niños fue atribuido al aspecto colorido y atractivo de los saborizantes, que además no han sido testeados como inocuos para su inhalación¹.

Una encuesta encontró que la mayoría de los *vapeadores* pensaban que volverían a fumar si no utilizaban cigarrillos electrónicos. Se mantendría, por tanto, la dependencia a la nicotina y el comportamiento adictivo⁴⁹. La nicotina es una parte esencial que refuerza este comportamiento: sin nicotina, no habría adicción⁴⁸.

Las nuevas generaciones de CEs podrían llegar a sustituir a los cigarrillos convencionales; sin embargo, los CEs parecen ser menos efectivos cuando contienen menos de 18 mg/ml de nicotina²⁵.

La tecnología electrónica emergente y cada vez más sofisticada, está asociada en este caso al consumo de sustancias potencialmente tóxicas o peligrosas. Nadie ha estudiado el desgaste natural del dispositivo y su potencial daño asociado. No hay una regulación específica en este sentido en la mayoría de los países. Las mejores baterías que aumentan la temperatura que alcanza el vapor promueven mayor penetración. Los nuevos diseños encienden luces de colores al vapear, y generan un entretenimiento adicional y comprometido con el consumo en adolescentes.

Ningún dispositivo o carga viene con una etiqueta que aclare detalladamente su composición y, en aquellos que la tienen, su composición no coincide con los estudios realizados en laboratorios independientes.

Si bien el punto final más confiable sería la abstinencia luego de un año, son muy escasos los estudios con este seguimiento post intervención.

Los estudios de nuevos diseños de dispositivos están relacionados con aumentar la adherencia, y esto constituye un arma de doble filo.

Si bien es posible que para casos individuales que no han respondido a la cesación tabáquica por otros métodos aprobados, podría ser útil en la reducción del consumo de cigarrillos, está teoría de "disminución del daño" es inaceptable en el sentido colectivo de la salud pública, porque el objetivo siempre debe ser la cesación tabáquica con métodos seguros.

En el camino para el tratamiento de las adicciones, no suelen ser recomendables los caminos alternativos no probados o los atajos. El CE no es eficaz ni inocuo, porque podría ser menos malo que el cigarrillo, lo que aún no está comprobado. Tampoco debería tratarse como un mal menor, dado que son desconocidos sus efectos a mediano y largo plazo, y además no produce ninguna motivación para dejar de fumar a largo plazo.

Así como viene perfilándose la penetración ilegal del CE en el mercado (como tercera línea de tratamiento cuando todo lo demás ha fallado) podría pasar lo mismo que con otras tecnologías sanitarias: que sean "*caballos de troya*" que introducen para el futuro distorsiones complicadas de revertir. En este hipotético caso, deberían ser introducidos luego de ser reconocidos como un tratamiento (y no como productos del tabaco) por lo que deberían cumplir todas las fases de un estudio, como ocurre con cualquier otro medicamento. Si se decidiera aprobarlo como producto medicinal, entonces no sería lógico introducirlo sólo porque hace menos daño.

Un peligro adicional en todos los casos es que el dispositivo en sí abre una puerta para cargar los cartuchos con cualquier sustancia de composición y efectos desconocidos.

La alta variabilidad actual en el dispositivo y en las sustancias que entrega el vapor inhalado y su potencial de daño, son inaceptables en cualquier producto destinado al tratamiento o a la recreación en el ser humano.

Considerando el pequeño número de ensayos controlados, la variabilidad y la baja calidad de los estudios, los conflictos de interés observados, la heterogeneidad de dosis, tipos y generaciones de CEs utilizados, la falta de información respecto a las escalas utilizadas para valorar la dependencia al hábito tabáquico, la falta de medición de la cesación y la seguridad a largo plazo, hasta ahora no se ha podido demostrar su eficacia y seguridad comparadas con otras opciones aprobadas hasta el momento para dejar de fumar.

CONCLUSIONES

No existen pruebas para afirmar que los cigarrillos electrónicos son efectivos para dejar de fumar, en comparación con los tratamientos actuales aprobados para abandonar el hábito.

En algunos estudios son más efectivos que el placebo para disminuir el número de cigarrillos fumados por día y para abandonar el hábito a menos de seis meses.

Los efectos adversos a corto plazo son frecuentes y moderados, pero pueden llegar a ser graves por intoxicación aguda y por daño potencialmente severo por explosión de la batería.

No se ha establecido la seguridad a largo plazo.

Sería imprudente su uso en aquellos que nunca probaron tabaco, porque puede generar adicción a la nicotina.

RECOMENDACIONES

La ANMAT ratifica la decisión adoptada mediante la Disposición 3226/11 de prohibir la importación, distribución, comercialización y la publicidad o cualquier modalidad de promoción del cigarrillo electrónico en todo el territorio nacional, debido a la escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad a largo plazo del cigarrillo electrónico.

Conflicto de intereses

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones).*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico.*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico.*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados.*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico.*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico.*

Bibliografía

1. Grana R, Benowitz N, Glantz S. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014; 129: e490–e492.
2. Nowak D, Jörres R, Rütger T. E-cigarettes-prevention, pulmonary health, and addiction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 16; 111: 349-55
3. Zhu S, Sun J, Bonnevie E, Cummins S, Gamst A, Yin L, et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tobacco Control* 2014; 23: iii3–iii9.
4. **[Blog.euromonitor.com \[homepage on the Internet\]. The tobacco industry at a crossroads: cigarettes growth falters as focus falls on alternatives. Euromonitor international 2013.](#)**
5. Informe de la sexta reunión de la Conferencia de las Partes (COP) en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT). Moscú, 2014.
6. Jimenez Ruiz C, Solano Reina S, de Granda Orive J, Signes-Costa Minaya J, de Higes Martinez E, Riesco Miranda J et al. El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 362-7
7. **[Tga.gov.au](#)**
8. **[Health Canada](#)**
9. Vanderkam P, Bousageon R, Underner M, Langbourg N, Brabant Y, Binder P et al. Efficacy and security of electronic cigarette for tobacco harm reduction: Systematic review and meta-analysis. *Presse Med* 2016; 45: 971-85.
10. **[Adicciones.org. TABAQUISMO: ADICCION A LA NICOTINA. 1991](#)**
11. **[Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco Recomendaciones basadas en la evidencia científica Versión breve con herramientas para facilitar la aplicabilidad. 2014.](#)**
12. **[Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual, evidencia disponible y regulación. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. España. 2014.](#)**
13. Caponnetto P, Campagna D, Papale G, Morjaria J, Caruso M, Russo C et al. The emerging phenomenon of electronic cigarettes. *Exp Rev Respir Med* 2012; 6: 63–74.
14. Jerry J, Collins G, Strem D. E-cigarettes: Safe to recommend to patients? *Cleve Clin J Med* 2015; 82: 521-6.
15. Cheng T. Chemical evaluation of electronic cigarettes. *Tob Control* 2014; 23: ii11–ii17

16. Schoenborn C, Gindi R. Electronic cigarette use among adults: United States, 2014. NCHS data brief, no. 217. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2015
17. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011 -2014. Morbidity and Mortality Weekly Report 2015; 64: 381-5.
18. Villanti AC, Johnson AL, Ambrose BK, et al. Use of flavored tobacco products among U.S. youth and adults; findings from the first wave of the PATH Study (2013-2014). Am J Prev Med. 2013; 44: 388-91.
19. **West R, Beard E, Brown J. Trends in electronic cigarette use in England. 2016.**
20. Wang M, Wang J, Cao S , Wang H, Hu R. **Cigarette Smoking and Electronic Cigarettes Use: A Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health 2016; 13:120.**
21. **Es.e-cig-brands.com.**
22. Lechner W, Meier E, Wiener J, Grant D, Gilmore J, Judah M et al. The comparative efficacy of first- versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal. Addiction 2015; 110: 862-7.
23. Kosmider L, Sobczak A, Fik M, Knysak J, Zaciera M, Kurek J et al. Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. Nicotine Tob Res 2014; 16: 1319-26.
24. Farsalinos K, Spyrou A, Tsimopoulou K, Stefopoulos C, Romagna G, Voudris V. **Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. Sci Rep 2014; 4: 4133.**
25. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. Prev Med 2014; 69: 248-60
26. FDA. Laboratory analysis of electronic cigarettes conducted by FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm173146.htm>
27. **Ministerio de Salud de la Nación.**
28. Sleiman M, Logue J, Montesinos V, Russell M, Litter M, Gundel L et al. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals. Environ Sci Technol 2016; 50: 9644-51
29. Williams, M., Villarreal, A., Bozhilov, K., Lin, S., Talbot, P. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. PLoS One 2013; 8: e57987.
30. Dinakar C, O'Connor GT. U The Health Effects of Electronic Cigarettes. N Engl J Med 2016; 375: 1372-81.
31. Goniewicz M, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. Tob Control 2014; 23: 133-9.

32. Czogala J, Goniewicz M, Fidelus B, Zielinska-Danch W, Travers M, Sobczak A. Secondhand Exposure to Vapors From Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2014; 16: 655-62.
33. Fernández E, Ballbè M, Sureda X, Fu M, Saltó E, Martínez-Sánchez JM. Particulate Matter from Electronic Cigarettes and Conventional Cigarettes: a Systematic Review and Observational Study. *Curr Environ Health Rep* 2015; 2: 423-9.
34. Burstyn I. Peering, [Through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks.](#) *BMC Public Health*. 2014; 14: 18.
35. Rahman M, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter. [E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis.](#) *PLoS One* 2015; 10 (3):e0122544.
36. Bullen C, Williman J, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health* 2013; 13: 210. Disponible en: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-210>
37. 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* 2013; 8: e66317
38. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12
39. Kalkhoran S, Glantz S. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 116-28.
40. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010216.
41. Hua M, Talbot P. Potential health effects of electronic cigarettes: A systematic review of case reports. *Prev Med Rep* 2016; 4: 169-78
42. Chen IL. FDA summary of adverse events on electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 615-6
43. Brownson E, Thompson C, Goldsberry S, Chong J, Friedrich J, Pham T et al. Explosion Injuries from E-Cigarettes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1400-02.
44. Chatham-Stephens K, Law R, Taylor E, Melstrom P, Bunnell R, Wang B, Apelberg B, Schier JG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigarettes-United States, September 2010-February 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 292-3.

45. Stanwick R. E-cigarettes: Are we renormalizing public smoking? Reversing five decades of tobacco control and revitalizing nicotine dependency in children and youth in Canada. *Paediatr Child Health* 2015; 20: 101-5.
46. Zhong J, Cao S, Gong W, Fei F, Wang M. Electronic Cigarettes Use and Intention to Cigarette Smoking among Never-Smoking Adolescents and Young Adults: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27153077>
47. Knight-West O, Bullen C. E-cigarettes for the management of nicotine addiction. *Sustance Abuse and Rehabilitation*. 2016; 7: 111-18.
48. Etter J, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011; 106: 2017-28.
49. Dinakar C, O'Connor G. The health effects of Electronic Cigarettes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1372-81.