

Cigarrillo electrónico y demás ENDS: posición de sociedades científicas respiratorias

Autores: Zabert Gustavo (ALAT)[†], Gaga Mina, (ERS)[†], Jiménez Ruiz Carlos (SEPAR)[†], Buljubacich Daniel (AAMR)[†], García Gabriel (AAMR)[†], Vázquez Jesus (SMNyCT)[†], Ravara Sofía (ERS)[‡], Bello Sergio (SER Chile)[‡]

[†]Participantes del Foro

[‡]Apoyo y participaron en redacción

Instituciones: Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía del Tórax (SMNyCT), Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratoria (SER Chile), European Respiratory Society (ERS)

Escenario

Fumar es la principal causa de enfermedad y de muerte evitable en todo el mundo^{1, 2}. El consumo de tabaco está condicionado por la adicción a la nicotina, que por lo general se adquiere en la adolescencia³. La irrefutable evidencia del impacto en la morbilidad y la mortalidad global demandó desarrollar estrategias para enfrentar al tabaco como el mayor problema de salud pública a nivel mundial⁴. El Convenio Marco de Control del Tabaco (CMCT) surgió como el primer tratado internacional de salud a fines del siglo pasado, entró en vigor en 2005 con 40 países ratificantes y en la actualidad suman 181 países.

Como resultado de las acciones de control del tabaco se observa una tendencia a la disminución del consumo de cigarrillos, pero es dispar entre regiones, países y grupos socioeconómicos⁵. Sin embargo, aquellos países que lograron superar la interferencia de la industria tabacalera e implementaron una política integral de control del tabaco a lo largo del tiempo evidenciaron un gran progreso, con reducciones de más del 50% en el consumo de tabaco⁶.

La prevalencia en adultos disminuyó en los países con muy alto índice de desarrollo humano (IDH), es dispar en los países de IDH altos y medios mientras que aumentó en los de IDH bajo⁵. La accesibilidad y el agresivo mercadeo de la industria tabacalera son importantes factores en la ecuación para favorecer el consumo^{7, 8}. La prevalencia de consumo de tabaco en jóvenes muestra cifras similares⁵, pero en los últimos años se observa con preocupación el aumento de consumo de los nuevos dispositivos electrónicos de suministro de nicotina^{9, 10} (del inglés electronic nicotine delivery systems o ENDS). El primer cigarrillo electrónico fue comercializado en China en el año 2003 y, desde entonces, su uso se ha diseminado en forma exponencial por todo el mundo¹¹. En la actualidad existe una gran variedad de dispositivos y de productos que son comercializados sin las restricciones impuestas al cigarrillo convencional y se proponen como una alternativa más segura para consumir nicotina¹²⁻¹⁴ y para dejar de fumar¹⁵⁻²⁰.

Sin embargo, mientras el debate sobre “alternativas más saludables a los cigarrillos tradicionales” es candente en los medios de comunicación y divide a la comunidad de salud pública, debe destacarse²¹⁻²³ que:

- La mayoría de los fumadores quiere abandonar el consumo de tabaco, a pesar de que expresen su preocupación y baja confianza de lograrlo, y por lo tanto necesitan ayuda para dejar de fumar.
- El tratamiento de la adicción al tabaco es efectivo y costo efectivo.
- Las políticas de control del tabaco integrales son efectivas para promover la motivación para dejar de fumar y para lograr la abstinencia entre los fumadores actuales

Este documento se basa en las conclusiones del “*Foro de Sociedades Científicas frente al Cigarrillo Electrónico*” que tuvo lugar el 2 de Noviembre del 2018 durante el 46 Congreso Argentino de Medicina Respiratoria en la ciudad de Buenos Aires. En este ámbito, se discutieron las declaraciones y posiciones oficiales de cada sociedad, así como los resultados del grupo de trabajo de ERS²⁴ y de FIRS^{10, 20} sobre E-Cig, basados en una búsqueda y análisis de literatura de forma estructurada y completa, y concluyendo los participantes en la conveniencia y oportunidad de emitir el presente documento refrendado por las sociedades participantes y entidades hermanas que adhieren a la iniciativa.

E-Cig y ENDS: aclarando términos

Se denomina en forma genérica cigarrillo electrónico o E-Cig a dispositivos que administran nicotina por la inhalación de un aerosol o “vapor” y sin que medie la combustión de tabaco¹². El aerosol se genera por el calentamiento de un líquido con propileglicol, glicerina y generalmente nicotina y distintos saborizantes o aditivos. El término apropiado es sistemas o dispositivos electrónicos de liberación de nicotina (en inglés Electronic Nicotine Delivery Systems o ENDS). Estos dispositivos disponen de una batería que al activarse aporta la energía necesaria para producir el aerosol. Desde su lanzamiento en 2003, evolucionó en 4 generaciones de dispositivos que usan el mismo principio de manera que existe una amplia variedad de E-Cig, pero no todos son equivalentes en sus contenidos²⁵ y emisiones²⁶. La principal opción que proponen a los usuarios es usar cartuchos (“pods”) listos para su uso y un dispositivo que cuenta con depósito (“mods” o “tanks”) para que el líquido pueda ser preparados por los propios consumidores¹². En los de última generación los usuarios pueden ajustar la temperatura de calentamiento, principal factor para determinar la densidad y contenidos del aerosol²⁷.

En los últimos 4 años, se lanzaron al mercado dispositivos que, usando similar tecnología, calientan tabaco prensado para generar por carbonización un aerosol que contiene la nicotina del tabaco y produce un “golpe de garganta” similar al cigarrillo sin alcanzar la combustión completa. Estos dispositivos que en la literatura se denominan HTP, del inglés Heated Tobacco Products²⁸⁻³⁰, fueron estudiados por la industria tabacalera por 20 años hasta lograr los productos comercializados (ej. IQOS de PMI, Glo de BAT)^{31, 32}. Más recientemente, se han lanzado productos que procuran semejar a las pipas de agua, encendiendo carbón que se usa para calentar el tabaco sin usar baterías (TEEPS de PMI)²⁹.

En definitiva, ENDS y HTP son nuevas y sofisticadas formas que desarrolló la industria tabacalera para que sus usuarios consuman nicotina por inhalación y con capacidad de producir o mantener la adicción^{28, 29, 33, 35}.

Ante el impacto sanitario de fumar, pretender reducir el consumo de tabaco por estos dispositivos constituye una paradoja dado que se mantiene el mecanismo intrínseco de la adicción intentando simular fumar.

Sin embargo, la discusión está planteada en la población y en la comunidad científica por lo que se entiende necesario exponer la posición de las sociedades firmantes.

Entendemos que los puntos centrales de análisis son la potencial efectividad de ENDS para abandonar el consumo de tabaco fumado, el daño sobre la salud relacionado a ENDS, ambos como componentes de una estrategia de reducción de daño, y el uso de ENDS en jóvenes.

Efectividad ENDS para el abandono del consumo de tabaco fumado

El abandono del consumo de tabaco fumado se reconoce como la acción más rápida y efectiva para evitar las enfermedades y muertes que produce el consumo de tabaco. Este argumento se sustenta en las evidencias que aportan los estudios de seguimiento longitudinal: en poco tiempo mejoran o desaparecen síntomas, se detiene el deterioro de los órganos afectados (cardiovascular y pulmonar), disminuye la

incidencia de enfermedades y se reducen las muertes relacionadas al tabaco. Como ejemplo, se cita que en un año sin fumar se reduce a la mitad el riesgo de morir por infarto de miocardio. No hay evidencia científica que haya identificado un nivel seguro para consumir tabaco y por lo tanto para la comunidad sanitaria mundial es mandatorio tener como objetivo de salud que la población fumadora abandone el consumo tan pronto como sea posible y por completo^{6, 36}.

A la fecha, no existen estudios independientes (no apoyados por la industria tabacalera y desarrolladoras de ENDS), bien diseñados y con suficiente evidencia que demuestren que el uso de ENDS mejora las tasa de abandono del tabaco fumado³³. Dos metaanálisis de los estudios publicados en hasta 2014¹⁶ y 2016¹⁸, concluyeron que los fumadores presentan mayor tasa de abstinencias con el uso de E-Cig con nicotina comparados con E-Cig sin nicotina, pero no se evidenció este efecto al comparar los E-Cig con nicotina con formas de reemplazo de nicotina farmacológicas aprobada³⁷. No existen en la actualidad evidencias para comparar los HTP para dejar de fumar.

Por otro lado, datos de estudios poblacionales ponen de evidencia que una significativa proporción de usuarios son consumidores duales de E-Cig y tabaco convencional³⁸⁻⁴⁰, manteniendo así el consumo de nicotina y el riesgo para la salud. En otro meta-análisis de estudios poblacionales publicado en 2016 los investigadores de UCSF describen que los usuarios de E-Cig tienen menos probabilidad de abandonar el cigarrillo⁴¹.

Recientemente un estudio aleatorizado comparó la eficacia de los E-Cig con nicotina contra la terapia sustitutiva con nicotina (TSN)⁴², y los autores reportan una tasa de abstinencia de tabaco, confirmado por monóxido de carbono exhalado, del 18% del grupo E-Cig contra el 9,9% del grupo de TSN al cabo del año de tratamiento. No obstante, este estudio tiene múltiples limitaciones: a) no fue controlado con placebo, b) no fue doble ciego, y c) la adherencia a la TSN fue significativamente inferior al E-Cig (ej: en las 26 semanas de seguimiento, la adherencia fue E-Cig 41% vs TSN 7,4%). Examinando los resultados desde otra perspectiva, al final del estudio un 80% de los sujetos en abstinencia de tabaco con E-Cig, persistía usándolos mientras que solo un 9%, de los sujetos en abstinencia de tabaco de la rama TSN continuaba usando alguna forma de nicotina sustitutiva. Estos resultados sugieren que los sujetos reemplazan fumar tabaco por E-Cig, pero tienen menos éxito en la abstinencia nicotínica (E-Cig 3,6%, vs TSN 8,9%) y remarca el importante papel que juega el E-Cig en el mantenimiento de la adicción por la nicotina.

Daño sobre la salud por ENDS¹³

La sentencia que se propone: “los cigarrillos electrónicos son 95% más seguros que fumar” es falaz y fue construida por una sesión de 12 profesionales que expresaron su opinión sobre el daño comparativo del cigarrillo convencional con otros productos de nicotina bajo un método de análisis para la toma de decisiones complejas en empresas (Multiple-criteria decision-making o MCDM)¹³. Este método no aplica a la evidencia científica, sino que representa el resumen de la opinión de los individuos enfrentados a un problema con múltiples criterios de análisis. Los 16 criterios seleccionados incluyeron desde morbi-mortalidad relacionada por el consumo hasta daño económico o injurias a terceros¹³.

Los propios autores reconocen como limitante de sus conclusiones la ausencia de evidencia “dura” para los daños en la mayoría de los comparadores¹³. Es importante destacar que no fue considerado con la comparación apropiada, que en términos de seguridad debiera haber sido contra no consumir la sustancia, sino que el escenario planteado fue enfrentar el análisis tomando como base al producto de consumo masivo más letal que la humanidad haya conocido. Otra observación importante a considerar sobre esta publicación es qué recibió financiamiento por la industria de E-Cig^{13, 34} y por lo tanto pueden haber sido manipulados con el propósito de crear la falacia de seguridad comparativa entre el E-Cig y el tabaco convencional.

En otro aspecto, los estudios que exploraron los contenidos de los líquidos y aerosoles de los E-Cig observan una significativa reducción de los tóxicos que contiene el cigarrillo. Sin embargo, es de destacar que se constataron metales y otras sustancias, como aditivos y saborizantes^{25, 43}, que no están

presentes en el humo del tabaco^{25,44} y que la densidad de partículas en suspensión es similar en ambos productos⁴⁵. Los reportes también destacan una amplia variedad de E-Cig y líquidos y heterogeneidad en los productos estudiados que imposibilita una generalización válida^{25,46}.

Desde una perspectiva más amplia se debe reconocer que, además de los componentes de los aerosoles y del dispositivo, el modelo de exposición de los E-Cig^{44,46-48}, genéricamente llamado “vapeo”, es diferente al fumar en términos de volumen, profundidad y frecuencia de inhalación, regulación de temperatura por el usuario, tiempo de consumo, entre otros, y que las consecuencias para la salud no necesariamente son las mismas que las producidas por el cigarrillo convencional. Es posible que se requieran al menos una a dos décadas para que se reconozca el real impacto del E-Cig sobre el organismo. Sin embargo, hay evidencia creciente que ya se demuestran serias consecuencias a corto y mediano plazo sobre múltiples órganos y sistemas como el respiratorio, cardiovascular, inmunológico y sistema nervioso central^{34,49,50,52,53}. También, las sólidas pruebas emergentes sobre la calidad de aire asociado a los aerosoles producidos por E-Cig alejan los argumentos sobre la inocuidad del exposición de segunda mano^{26,48,54}.

Consumo en jóvenes

La nicotina produce cambios adaptativos y funcionales en el sistema nervioso central que resultan en el desarrollo de la adicción^{3,55,56}. La exposición temprana en la vida de los individuos, aun en forma ocasional, favorece el desarrollo de la dependencia a la nicotina. La evidencia de estudios poblacionales confirma que más del 90% de los fumadores inicia el consumo antes de los 18 años y mantiene el consumo regular por décadas¹⁰. Estos hechos son bien conocidos por la industria tabacalera, motivo por el cual siempre apuntó a reclutar nuevos consumidores como una meta crítica en sus intereses de mercadeo⁵⁷. La atractividad y experimentación del tabaco fueron sus estrategias centrales por varias décadas⁵⁸.

Las acciones de control del tabaco, que identificaron el consumo de tabaco en jóvenes como una prioridad central para la salud, apuntaban a restringir la promoción, publicidad, accesibilidad y mercadeo para este grupo etario en particular. El CMCT y la estrategia MPOWER⁷⁴, un plan de medidas para enfrentar la epidemia de tabaquismo, describen las distintas dimensiones de acción y, a pesar de las presiones de la industria tabacalera, con su aplicación se evidenciaron progresos significativos en la disminución del consumo de cigarrillo entre los jóvenes de países con alto índice de desarrollo humano⁵⁹.

En los últimos años se observa con preocupación el aumento exponencial del uso de ENDS por los jóvenes en todo el mundo¹⁰. En 2015, el consumo de E-Cig entre jóvenes de 15 a 18 años escolarizados de EUA superó el consumo de cigarrillos convencionales⁶⁰⁻⁶². Se describen similares cifras en Canadá, Reino Unido, Corea, Italia, Irlanda y otros países, con pruebas crecientes de que el uso de ENDS induce al consumo de cigarrillos convencionales⁶³⁻⁶⁷. Ante los jóvenes, el argumento de reducción de daño no es válido¹⁰. Con la agresiva estrategia de comercialización de los E-Cig que, con diseños, sabores, marketing, estrategia de venta y fidelización, percepción de seguridad y aceptabilidad que apuntan a las personas jóvenes y a vulnerar todas las acciones de control de los productos de tabaco, la industria tabacalera pone en evidencia su verdadera intención de recuperar posiciones perdidas.

En otra dimensión, la industria tabacalera ha iniciado un provocador proceso de lavado de imagen y cooptación de voluntades dentro de la comunidad política, científica y de control del tabaco con millonarias inversiones de dinero en fundaciones, eventos científicos, proyectos de investigación entre otras acciones que obligan a las instituciones de salud a estar alertas, atentos a estos nuevos desafíos y a dar una respuesta oportuna y apropiada⁶⁸. Tan solo a título de ejemplo afirmamos que es difícil de aceptar que PMI, ocho años después de litigar a un país soberano como Uruguay por aumentar la superficie de los paquetes de cigarrillos dedicada a los mensajes sobre los riesgos del tabaco para la salud⁶⁹, financie una fundación cuyo objeto expreso es terminar con el tabaco combustible en el mundo en una generación⁷⁰ sin que medien otras metas congruentes con sus objetivos comerciales.

En conclusión, en vista de las evidencias disponibles en la actualidad las sociedades firmantes expresan;

1. El uso de ENDS como una estrategia de reducción de daño no puede ser apoyada porque
 1. La mayoría de los fumadores quiere abandonar el consumo de tabaco
 2. El tratamiento de la adicción al tabaco es efectivo y costo efectivo.
 3. No hay pruebas que sustenten que el uso de ENDS favorecen el abandono del tabaco convencional.
 4. No hay pruebas que sustenten que el uso de ENDS es seguro para los consumidores a largo plazo.
 5. La pregunta que aún debe ser respondida ante los nuevos y viejos dispositivos, es sobre la seguridad a largo plazo de cualquier forma de fumar o inhalar aerosoles que vehiculizan nicotina.
2. Hay pruebas concretas que la industria tabacalera está migrando a dispositivos diferentes, como las distintas formas de ENDS, manteniendo como objetivo final promover el consumo de nicotina adictiva en la población mundial y busca en los jóvenes a su cliente potencial.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener relaciones con la industria tabacalera ni de dispositivos electrónicos de suministro de nicotina (ENDS).

Bibliografía

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):2011-30. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
2. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE.
3. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2295-303. doi:10.1056/NEJMr0809890.
4. Lin V. The Framework Convention on Tobacco Control and health promotion: strengthening the ties. *Glob Health Promot.* 2010;17(1 Suppl):76-80. doi:10.1177/1757975909358365.
5. Drope J, Schluger N, Cahn Z, et al. The Tobacco Atlas. American Cancer Society and Vital Strategies. <https://tobaccoatlas.org/cite/>. Published 2018. Accessed December 27, 2018.
6. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455788>.
7. World Health Organization W. MPOWER: Un Plan de Medidas Para Hacer Retroceder La Epidemia de Tabaquismo. Geneva; 2008. https://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/es/.
8. By A, Conference THE, The OF. Draft guidelines for the implementation of Article 14 of the WHO Framework Convention on Tobacco Control. *Tob Control.* 2010; 3(November): 15-20.
9. Gentzke AS, Creamer M, Cullen KA, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students-United States, 2011-2018.; 2018. https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/surveys/nyts/index.htm.
10. Ferkol TW, Farber HJ, La Grutta S, et al. Electronic cigarette use in youths: a position statement of the Forum of International Respiratory Societies. *Eur Respir J.* 2018. doi:10.1183/13993003.00278-2018.
11. Adkison SE, O'Connor RJ, Bansal-Travers M, et al. Electronic nicotine delivery systems: International Tobacco Control Four-Country Survey. *Am J Prev Med.* 2013. doi:10.1016/j.amepre.2012.10.018.
12. Farsalinos KE, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: A systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(2):67-86. doi:10.1177/2042098614524430.
13. Nutt DJ, Phillips LD, Balfour D, et al. Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur Addict Res.* 2014;20(5):218-25. doi:10.1159/000360220.
14. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health.* 2013; 10(10): 5146-5162. doi:10.3390/ijerph10105146.
15. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9905): 1629-37. doi:10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
16. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. doi:10.1002/14651858.CD010216.pub2.
17. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abus Res Treat.* 2013. doi:10.4137/SART.S12756.
18. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Berg R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;(9). doi:10.1002/14651858.CD010216.pub3.
19. van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, IJzermans CJ, van der Zee JS, Schadé E. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax.* 2002;57(5):412-6. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1746339&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
20. Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, et al. Electronic cigarettes: A position statement of the Forum of International Respiratory Societies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014. doi:10.1164/rccm.201407-1198PP.

21. Fiore C, Jaen C, Baker T, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline Executive. *Respir Care*. 2008; 53(9): 1217-22.
22. Maciosek M V, Coffield AB, Edwards NM, Flottesmesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med*. 2006;31(1):52-61. doi:10.1016/j.amepre.2006.03.012.
23. U.S. NCI and WHO. The Economics of Tobacco and Tobacco Control Monograph 21. Bethesda, MD and Geneva CH; 2016.
24. Bals R, Boyd J, Esposito S, et al. Electronic Cigarettes - Task Force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2018;1801151. doi:10.1183/13993003.01151-2018.
25. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014. doi:10.1136/tobaccocontrol-2012-050859.
26. Protano C, Avino P, Manigrasso M, et al. Environmental electronic vape exposure from four different generations of electronic cigarettes: Airborne particulate matter levels. *Int J Environ Res Public Health*. 2018. doi:10.3390/ijerph15102172.
27. Talih S, Salman R, Karaoghlanian N, et al. "Juice Monsters": Sub-Ohm Vaping and Toxic Volatile Aldehyde Emissions. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(10):1791-3. doi:10.1021/acs.chemrestox.7b00212.
28. Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control*. 2019;28(1):34-41. doi:10.1136/tobaccocontrol-2017-054104.
29. Glantz SA. Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s1-s6. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054601.
30. Committee ETC. ERS position paper on heated tobacco products. <https://www.ersnet.org/the-society/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products>. Published 2028. Accessed January 3, 2018.
31. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: A systematic literature review. *Tob Control*. 2018;(July 2017):1-13. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054419.
32. Farsalinos KE, Yannovits N, Sarri T, Voudris V, Poulas K. Nicotine delivery to the aerosol of a heat-not-burn tobacco product: Comparison with a tobacco cigarette and e-cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2018; 20(8): 1004-9. doi:10.1093/ntr/ntx138.
33. Pisinger C, Godtfredsen N, Bender AM. A conflict of interest is strongly associated with tobacco industry-favourable results, indicating no harm of e-cigarettes. *Prev Med (Baltim)*. December 2018. doi:10.1016/J.YPMED.2018.12.011.
34. Pisinger C, Døssing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med (Baltim)*. 2014;69:248-260. doi:10.1016/j.ypmed.2014.10.009.
35. Stepanov I, Woodward A. Heated tobacco products: things we do and do not know. *Tob Control*. 2018;27(Suppl 1):s7 LP-s8. doi:10.1136/tobaccocontrol-2018-054774.
36. Doll R, Hill a B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. 1954. *BMJ*. 2004;328(7455):1529-33; discussion 1533. doi:10.1136/bmj.328.7455.1529.
37. Orellana-Barrios MA, Payne D, Medrano-Juarez RM, Yang S, Nugent K. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation. *Am J Med Sci*. 2016. doi:10.1016/j.amjms.2016.07.013.
38. McNeill A, Brose LS, Calder R, Hitchman SC, Hajek P, H M. E-cigarettes : an evidence update A report commissioned by Public Health England. *Public Heal Engl*. 2015:111. www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/454516/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England.pdf.
39. Department of Health U, Services H, for Disease Control C, Center for Chronic Disease Prevention N, Promotion H, on Smoking O. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon General.
40. Levy DT, Yuan Z, Li Y. The prevalence and characteristics of E-cigarette users in the U.S. *Int J Environ Res Public Health*. 2017. doi:10.3390/ijerph14101200.
41. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016. doi:10.1016/S2213-2600(15)00521-4.
42. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629-37. doi:10.1056/NEJMoa1808779.
43. Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J, Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2013;15(1):158-66. doi:10.1093/ntr/nts103.
44. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: A scientific review. *Circulation*. 2014;129(19):1972-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
45. Fuoco FC, Buonanno G, Stabile L, Vigo P. Influential parameters on particle concentration and size distribution in the mainstream of e-cigarettes. *Environ Pollut*. 2014; 184: 523-29. doi:10.1016/j.envpol.2013.10.010.
46. Dibaji SAR, Guha S, Arab A, Murray BT, Myers MR. Accuracy of commercial electronic nicotine delivery systems (ENDS) temperature control technology. *PLoS One*. 2018;13(11):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0206937.
47. Brown CJ, Cheng JM. Electronic cigarettes: Product characterization and design considerations. *Tob Control*. 2014;23(SUPPL. 2). doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051476.
48. 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 Heal reports*. 2015;2(4):423-9. doi:10.1007/s40572-015-0072-x.
49. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: Human health effects. *Tob Control*. 2014;23(SUPPL. 2). doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051470.
50. Vardavas C, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly G, Behrakis P. Acute pulmonary effects of using an e-cigarette : impact on respiratory flow resistance , impedance and exhaled nitric. *Chest*. 2012;141(6):1400-6.
51. Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):89. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3024.

52. McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, et al. Electronic cigarette use and respiratory symptoms in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(8): 1043-9. doi:10.1164/rccm.201604-0804OC.
53. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 2017. doi:10.1161/JAHA.117.006353.
54. Schripp T, Markewitz D, Uhde E, Salthammer T. Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*. 2013;23(1):25-31. doi:10.1111/j.1600-0668.2012.00792.x.
55. Benowitz NL. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment. *Am J Med*. 2008;121(4 Suppl 1):S3-10. doi:10.1016/j.amjmed.2008.01.015.
56. Benowitz NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
57. Unknown. DISCUSSION DRAFT SOCIOPOLITICAL STRATEGY. Philip Morris Records. <https://www.industrydocuments-library.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=zsw0127>. Published 1986. Accessed January 3, 2018.
58. Unknown. Importance of Younger Adults. <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=qyvf0092>. Accessed January 3, 2019.
59. HSBC-No.7-Growing-up-unequal-Full-Report.pdf.crdownload.
60. Singh T, Arrazola R, Corey C. Tobacco Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(14): 361-7. doi:10.15585/mmwr.mm6623a1.
61. Arrazola R, Singh T, Corey C. Tobacco Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(14):381-5. doi:10.1016/j.wem.2010.11.007.
62. Jamal A, Gentzke A, Hu SS, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Tobacco Use Among Middle and High School Students - United States, . 2017;66(23):2011-2014. doi:mm6345a2 [pii].
63. Report T. Youth Tobacco and E-cigarette Survey. 2018;1(2017).
64. Jeon C, Jung KJ, Kimm H, et al. E-cigarettes, conventional cigarettes, and dual use in Korean adolescents and university students: Prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend*. 2016;168:99-103. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.08.636.
65. Lee S, Grana RA, Glantz SA. Electronic Cigarette Use Among Korean Adolescents: A Cross-Sectional Study of Market Penetration, Dual Use, and Relationship to Quit Attempts and Former Smoking. *J Adolesc Heal*. 2014;54(6):684-90. doi:10.1016/J.JADOHEALTH.2013.11.003.
66. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, Balwicki L, Sobczak A. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J Adolesc Heal*. 2014. doi:10.1016/j.jadohealth.2014.07.015.
67. Kong G, Idrisov B, Galimov A, et al. Electronic Cigarette Use Among Adolescents in the Russian Federation. 2018;52(3):332-9. doi:10.1080/10826084.2016.1225766.Electronic.
68. Fooks G, Gilmore AB. International trade law, plain packaging and tobacco industry political activity: The Trans-Pacific Partnership. *Tob Control*. 2014;23(1). doi:10.1136/tobaccocontrol-2012-050869.
69. Bernardini P, Born G, Crawford J. Laudo CIADI Phillip Morris Brands SARL, Phillip Morris Products SA y Abal Hermandado SA vs REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY. 1, 250 (2016). https://medios.presidencia.gub.uy/tav_portal/2016/noticias/NO_U130/laudo_spa1.pdf.
70. Yach D. Foundation for a Smoke-Free World. <https://www.smokefreeworld.org/our-vision/funding>. Published 2017. Accessed January 3, 2019.-