



SEPAR habla

## Declaración Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre cigarrillos electrónicos e IQOS®

Jaime Signes-Costa<sup>a,\*</sup>, José Ignacio de Granda-Orive<sup>b</sup>, Ángela Ramos Pinedo<sup>c</sup>, Ana Camarasa Escrig<sup>d</sup>, Eva de Higes Martínez<sup>c</sup>, Carlos Rábade Castedo<sup>e</sup>, Eva Cabrera César<sup>f</sup> y Carlos A. Jiménez-Ruiz<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Neumología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Neumología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>g</sup> Unidad Especializada en Tabaquismo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2019

Aceptado el 29 de abril de 2019

On-line el 21 de junio de 2019

#### Palabras clave:

Cigarrillo electrónico

IQOS®

Tabaco

Riesgos

Seguridad

Eficacia

### R E S U M E N

El uso de productos del tabaco novedosos, en especial el cigarrillo electrónico y los dispositivos de combustión parcial de tabaco (sistemas *Heat not Burn*), han aumentado de forma exponencial, sobre todo en jóvenes y adolescentes. Las autoridades sanitarias y las sociedades científicas han mostrado preocupación ante las dudas que existen sobre su seguridad y eficacia (como método de abandono del tabaco). Tras el estudio de la evidencia científica disponible no es posible asegurar la inocuidad de los vapores o humos que inhalan los usuarios de estos dispositivos. Respecto a la eficacia no pueden recomendarse tras los resultados contradictorios de diferentes ensayos clínicos y metaanálisis, máxime cuando existen tratamientos seguros y eficaces para ayudar a dejar de fumar (vareniclina, terapia sustitutiva con nicotina y bupropion, unido al asesoramiento psicológico).

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Official Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) on Electronic Cigarettes and IQOS®

#### A B S T R A C T

The use of novel tobacco products, particularly the electronic cigarette (EC) and partial tobacco combustion devices (HnB systems: Heat not Burn), has increased exponentially, particularly among adolescents and young people. The health authorities and scientific societies have shown concern about issues surrounding safety and effectiveness (as a method of smoking cessation). A study of the available scientific evidence has concluded that the safety of the vapor or fumes inhaled by the users of these devices cannot be guaranteed. Contradictory results from various clinical trials and meta-analyses also mean that these devices cannot be recommended for their effectiveness in cessation, especially when safe and effective treatments are available to help quit smoking (varenicline, nicotine replacement therapy, and bupropion, combined with psychological counseling).

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Electronic cigarette

IQOS®

Tobacco

Risks

Safety

Effectiveness

### Introducción

Las estrategias de control del tabaquismo, implementadas en los países desarrollados desde hace varias décadas, han provocado la aparición de nuevos actores, los cigarrillos electrónicos (CE)

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaimesignescosta@gmail.com](mailto:jaimesignescosta@gmail.com) (J. Signes-Costa).

y productos del tabaco novedosos<sup>1</sup>, en concreto los dispositivos de combustión parcial de tabaco (sistemas *Heat not Burn* [HnB]), reclamados como productos de riesgo modificado<sup>2</sup>. Las autoridades sanitarias han expresado, de forma repetida, el riesgo que conlleva para estas estrategias de control la irrupción de mensajes de «seguridad» o «bajo riesgo» en los productos derivados del tabaco<sup>3</sup>.

Los CE están englobados dentro de los denominados «sistemas electrónicos de administración de nicotina». Constan de un cargador, que contiene un líquido, con o sin nicotina, una batería que al entrar en funcionamiento calienta el líquido y un atomizador que transforma el líquido caliente en aerosol.

Los dispositivos HnB queman tabaco, alcanzando altas temperaturas (> 350 °C), sin llegar a los 900-1.200 °C que se obtienen con un cigarrillo convencional (CC)<sup>4</sup>.

Hace algunos años nuestra sociedad científica, SEPAR, mostró de forma clara su posición respecto a los CE<sup>5</sup>. De igual modo, el Fórum Internacional de Sociedades Respiratorias, que agrupa a las principales sociedades científicas internacionales del ámbito respiratorio, hizo una declaración sobre estos dispositivos<sup>6</sup>. Ambos escritos intentaban transmitir el conocimiento científico actualizado y mostrar la preocupación por su seguridad y los riesgos que podía conllevar la «normalización» de su uso, como así ha ocurrido. La preocupación inicial, como se ha demostrado, tenía su fundamento. Hemos asistido a un incremento exponencial en las ventas de estos dispositivos, algunas compañías tabaqueras han entrado en el mercado y los mensajes disuasorios iniciales han dado paso a, incluso, recomendaciones por parte de sociedades científicas<sup>7</sup> como estrategia para el abandono de la dependencia nicotínica. A pesar de todo ello, la incertidumbre persiste y recientemente la Sociedad Europea de Respiratorio ha mostrado, de forma clara, su posición<sup>8</sup> en contra del uso de CE. Por todo esto, desde la SEPAR pensamos que es el momento de desarrollar un nuevo documento, con la evidencia actualizada sobre su seguridad y eficacia. Para la realización del documento se ha seguido la siguiente metodología:

- 1) El autor principal del documento realizó una búsqueda bibliográfica sobre artículos relacionados con la seguridad y la eficacia para dejar de fumar de los CE y con la seguridad del IQOS.

La estrategia de búsqueda se realizó en las 2 bases de datos multidisciplinares que aportan datos de citación, Science Citation Index-Expanded de la Web of Science, propiedad de Clarivate Analytics, y la base de datos Scopus de Elsevier (dado que integra al completo todo Medline/Pubmed).

La ecuación de búsqueda se realizó en el campo Topic (que incluye título, resumen y palabras clave). Se limitó a las tipologías documentales *article* y *review* y no hubo limitación temporal, recuperándose los documentos incluidos hasta el año 2018 (fecha de la búsqueda 1 de diciembre de 2018). Posteriormente se detectó la publicación del artículo de Hajek et al. (NEJM), y dada su importancia fue incluido para el análisis.

Los términos (descriptores) utilizados para la estrategia fueron: Smoking; Tobacco; *electronic cigarette\**; *electronic nicotine delivery system\**; *smoking device\**; *Heat not Burn tobacco product\**; *non-cigarette tobacco product\**; *e-cigarette\**. Se utilizaron las comillas con el fin de que los términos aparezcan en la ecuación de búsqueda, como se describen textualmente en la secuencia, y algunos de los términos fueron truncados (usando el \*), con el fin de recuperar todas las variantes posibles de un mismo término (por ejemplo: *cigarette\**, permite recuperar tanto *cigarette* como *cigarettes*).

La estrategia fue la siguiente:

TITLE-ABS-KEY (smoking OR tobacco OR "electronic cigarette\*" OR "electronic nicotine delivery system\*" OR "smoking device\*" OR "Heat not Burn tobacco product\*" OR "non-cigarette

tobacco product\*" OR "e-cigarette\*" ) AND LIMIT-TO ( DOCTYPE, "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE, "re" ).

- 2) Los artículos obtenidos en ambas bases de datos fueron revisados de forma independiente por los 2 autores principales, siendo puestos después en común, excluyendo así los que no fueron pertinentes, adecuados o relevantes, siendo extraídos los documentos con una mayor evidencia

El posicionamiento se basará en el siguiente esquema:

1. Epidemiología.
2. Efectos sobre la salud/seguridad.
3. Eficacia como método de abandono del tabaco.
4. Conclusiones.

## Epidemiología

### Cigarrillos electrónicos

Su uso se ha extendido por todo el mundo, duplicándose entre 2008 y 2012. Existen actualmente más de 460 marcas, incluyendo modelos como los *pod mods*, entre los que se encuentra JUUL<sup>®</sup>, con grandes ventas, capaz de liberar altas dosis de nicotina.

En una encuesta en EE. UU. entre el 9-13% de los mayores de 18 años había probado el CE y entre el 2-6% refería consumo en los últimos 30 días, siendo en adultos jóvenes la forma de consumo de nicotina más habitual<sup>9</sup>.

La *National Youth Tobacco Survey*<sup>10</sup> muestra que más de 3,5 millones de estudiantes norteamericanos consumen regularmente CE, y ha sido catalogado como una epidemia por la FDA, esperando mayores controles de las ventas, sobre todo a menores.

Los datos del Eurobarómetro 2017<sup>11</sup> refieren que el 9% de los encuestados consumen ocasionalmente CE y el 2% son usuarios habituales. Entre 2014 y 2016 aumentó el número de los que lo han probado alguna vez del 12% al 15%. Existen grandes diferencias por países (Reino Unido tiene un 5% de usuarios habituales). Respecto al patrón de consumo más de la mitad refiere que no les resulta útil para reducir el tabaco (52%), un 17% han logrado reducirlo y solo un 14% ha dejado de fumar con el CE.

Los datos, según la última Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España<sup>12</sup> (ESTUDES 2016), reflejan que el 20,1% de los alumnos ha utilizado en alguna ocasión el CE. El consumo en varones oscila entre un 15% a los 14 años y un 32% a los 18 años, y en las mujeres entre el 11% y el 21%. El consumo es mayor en fumadores, donde las tasas están por encima del 40%, mientras que el 21% de los usuarios de CE nunca habían fumado tabaco previamente.

El uso del CE puede facilitar el paso al consumo de CC entre los jóvenes que en otras circunstancias no hubiesen fumado. Un estudio<sup>13</sup> en adolescentes de 14 años, no fumadores de tabaco de combustión, seguidos durante 6 y 12 meses, demuestra que el empleo de CE incrementa la posibilidad de iniciar el consumo de tabaco (OR ajustada: 2,73; 2,00-3,73).

### Dispositivos de combustión parcial de tabaco: IQOS<sup>®</sup>

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre el consumo de IQOS<sup>®</sup>. En un estudio, en Japón, sobre el conocimiento de CE y productos HnB realizado en 2015 se observa que un 48% de los encuestados conocía dichos productos y un 6,6% los había usado alguna vez. Un 8,4% de los encuestados había probado IQOS<sup>®</sup><sup>14</sup>.

Con respecto al consumo en Europa destaca la encuesta realizada en Italia tras su lanzamiento. Un 20% de los encuestados lo conocía y un 1,4% lo había probado. Cerca de la mitad de usuarios de

IQOS® (45%) y de las personas interesadas en probarlo nunca habían sido fumadoras. Si extrapolamos estos datos a la población general, más de 730.000 italianos lo habían probado y de ellos 329.000 no eran fumadores de CC<sup>15</sup>.

Según datos de Philip Morris Internacional (PMI)<sup>16</sup> IQOS® ya es utilizado por más de 5 millones de personas en el mundo. En España se estiman unas ventas acumuladas de 100.000 unidades. El hecho de que IQOS® sea considerado como un producto del tabaco de riesgo reducido hace que no tenga el régimen fiscal del CC, y las advertencias sobre la salud cubran solo el 30% de las cajetillas. Por todo ello, y a la vista de la experiencia de Italia<sup>15</sup>, es probable un incremento del consumo en los próximos años en un intento de sustituir progresivamente al CC.

### Efectos sobre la salud/seguridad

La ingeniería de los CE, la composición del líquido y el patrón de consumo influyen en los efectos sobre la salud<sup>17</sup>.

En los aerosoles de los CE se han identificado sustancias cancerígenas y partículas ultrafinas además de nicotina. Entre las cancerígenas destacan: nitrosaminas específicas del tabaco, aldehídos, compuestos orgánicos volátiles e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Entre las partículas ultrafinas destacan las partículas de metales pesados, que al tener menos de 0,5 micras de diámetro penetran fácilmente en el interior de los pulmones y llegan al torrente sanguíneo distribuyéndose por todo el organismo y causando daño en muchos órganos y sistemas. Existe evidencia de que, a excepción de nicotina y algunos metales, en condiciones típicas de uso la exposición es menor en comparación con el humo del tabaco, aunque no por ello menos tóxica<sup>17-20</sup>.

#### Efectos biológicos del aerosol de los cigarrillos electrónicos

En los últimos años se han publicado estudios que demuestran que los aerosoles de CE pueden inducir disfunción aguda de las células endoteliales y también pueden promover la formación de especies reactivas de oxígeno (estrés oxidativo)<sup>21,22</sup>.

La nicotina está presente en cantidades variables. En usuarios experimentados y que consumen CE con más cantidad, el consumo de nicotina podría ser similar al del cigarrillo normal<sup>18</sup>.

Humectantes como propilenglicol y glicerol son seguros en forma líquida, aunque no se sabe con certeza si ocurre lo mismo cuando son usados en forma de aerosoles. Similar situación nos encontramos con los más de 150 sabores del líquido electrónico<sup>23-26</sup>.

Hay compuestos carbonílicos tóxicos (formaldehído, acetaldehído, acroleína y glioxal) que provienen de la descomposición térmica de propilenglicol, glicerol y aromatizantes. El formaldehído está clasificado como carcinógeno humano (grupo 1), el acetaldehído como carcinógeno probable (grupo 2B)<sup>27</sup>.

Existen radicales libres y especies reactivas de oxígeno que causan estrés oxidativo y dañan la proliferación celular y el metabolismo. También aparecen compuestos orgánicos volátiles y fenoles; y otras sustancias como los furanos, ftalato de dietilo y ftalato de dietilhexilo. Se han detectado metales como cromo, níquel, plomo, manganeso, aluminio, estaño y hierro, en ocasiones en cantidades superiores al CC<sup>19,21,22</sup>.

Algunos estudios realizados *in vivo* en humanos encontraron datos de estrés oxidativo y disfunción endotelial, con aumento en marcadores de riesgo cardiovascular: aumento de los niveles de células progenitoras endoteliales circulantes (EPC) tras exposición a CE de la misma magnitud que el producido por el humo del tabaco<sup>21,22,28</sup>. Otros autores<sup>29</sup> encuentran tanto *in vivo* como *in vitro* que la exposición al CE provoca niveles de estrés oxidativo similares al humo del tabaco. La mayoría de los estudios concluyen

que la inducción del estrés oxidativo es menor con el CE que con el humo del tabaco<sup>30</sup>.

#### Efectos del aerosol de los cigarrillos electrónicos sobre el aparato cardiovascular

En el momento actual los resultados de los diferentes estudios señalan que el uso del CE está asociado con enfermedad cardiovascular y aterosclerosis subclínica, pero estamos a falta de que este hecho sea confirmado por estudios epidemiológicos a largo plazo. Respecto a los efectos agudos, los dispositivos con baterías de mayor potencia muestran un aumento constante en la frecuencia cardíaca tras el uso del CE<sup>31</sup>.

En un estudio el cambio desde CC a CE disminuye la tensión arterial sistémica a las 52 semanas, de forma ligera, en un grupo de fumadores<sup>32</sup>.

#### Efectos carcinogénicos del aerosol de los cigarrillos electrónicos

Desde un punto de vista hipotético el riesgo de cáncer con los CE sería menor que el asociado al CC por el menor número y cantidad de sustancias potencialmente cancerígenas. No obstante, existe incertidumbre por la capacidad carcinogénica de otras sustancias como el formaldehído y la acroleína, altamente reactivos con el ADN, que pueden causar tumores en animales de laboratorio.

No hay estudios epidemiológicos a largo plazo que midan como resultado la presencia de tumores ni midan puntos intermedios de cáncer tras exposición al CE, aunque se han publicado estudios que demuestran que la exposición de ratas a los aerosoles de CE provoca cambios en el ADN y aparición de mutaciones en la orina<sup>33</sup>.

#### Efectos del aerosol de los cigarrillos electrónicos sobre el aparato respiratorio

La exposición pulmonar al CE podría dañar el sistema respiratorio o empeorar la enfermedad pulmonar preexistente. Se han publicado estudios que examinan fumadores con enfermedad pulmonar previa que cambian de CC a CE (uso único o doble). No encuentran cambios en la función pulmonar, aunque sí mejoran los test de calidad de vida y el número de exacerbaciones<sup>34</sup>. Una limitación destacable es el tamaño de la muestra.

Entre los estudios que examinan los efectos de los CE indican que los que contienen nicotina pueden tener efectos adversos a corto plazo en los mecanismos de defensa pulmonar<sup>35</sup>.

Estudios transversales que examinan los efectos del CE en la salud respiratoria de los adolescentes encuentran una asociación significativa entre el uso de CE y la presencia de problemas respiratorios, exacerbación de asma y ausencias a clase<sup>36</sup>.

#### Efectos del aerosol de los cigarrillos electrónicos sobre los mecanismos de defensa contra la infección

Respecto al riesgo de infecciones, los vapores del CE aumentan la adhesión del neumococo a las células epiteliales de la vía aérea *in vitro* y en un modelo experimental con ratas. Estos hallazgos sugieren que el CE puede aumentar la susceptibilidad a la infección neumocócica<sup>37</sup>.

Acerca de la enfermedad oral, en una revisión sobre el riesgo de cáncer, concluye que hay que ser cuidadoso sobre recomendar su uso ante el efecto acumulativo de las mutaciones que pudiese provocar<sup>38</sup>.

Un estudio encuentra niveles de nitrosaminas específicas del tabaco en la orina de no fumadores expuestos al CE similares a los que se obtienen en expuestos al CC<sup>39</sup>.

### Dispositivos de combustión parcial de tabaco: IQOS®

Estos dispositivos comenzaron a ser comercializados en Japón en 2013 (Ploom®, Japan Tobacco Company, JTC). El modelo IQOS® (*I Quit Ordinary Smoking*) fue desarrollado por PMI. Se comercializa en España desde 2016 y está disponible en 43 países. Se presenta como un producto menos dañino que el CC, y en EE. UU. PMI solicitó a la FDA el etiquetado como producto de tabaco de riesgo reducido, aunque no ha sido considerado<sup>40</sup>.

Estos dispositivos aumentan la temperatura del tabaco sin llegar a la combustión total, a través de sistemas de calentamiento alimentados por baterías. La temperatura que se alcanza con IQOS® hace que en el humo se liberen menos sustancias tóxicas que en el CC<sup>4</sup>. Sin embargo se ha demostrado la emisión de componentes volátiles, hidrocarburos policíclicos aromáticos y monóxido de carbono (CO), e incluso elementos derivados de pirólisis a través de la corriente principal del dispositivo<sup>41</sup>.

La mayor parte de las publicaciones que minimizan el riesgo para la salud al consumir IQOS® corresponden a estudios promovidos por las empresas tabacaleras, y sus conclusiones sobre la inocuidad han sido cuestionadas. Una reciente revisión<sup>42</sup> ha recogido datos disponibles hasta el momento sobre las emisiones de estos productos; de los 31 trabajos recopilados 20 corresponden a las empresas tabacaleras.

Se han obtenido datos sobre los niveles de sustancias potencialmente nocivas (HPHC) en la corriente principal de IQOS®, aunque tan solo 2 de los trabajos correspondían a autores independientes<sup>41,43</sup>. Al comparar los datos con los resultados del resto de estudios promovidos por la industria tabacalera no se registraron diferencias en los niveles de CO, agua y el total de partículas, sin embargo se detectan menores niveles de TAR (nicotina seca libre de partículas) y mayores de nitrosaminas específicas del tabaco a través del dispositivo IQOS®<sup>44,45</sup>.

En cuanto a partículas localizadas en el humo de segunda mano de IQOS® los resultados son contradictorios. Se detecta HPHC en el aire, en niveles menores que tras un CC, pero varía considerablemente el contenido de las emisiones de unos trabajos a otros<sup>42</sup>. Incluso en un estudio independiente<sup>43</sup> se detecta acroleína, una sustancia irritante, no presente en los estudios de PMI.

Glantz<sup>46</sup> ha revisado la información de PMI sobre los niveles de biomarcadores potencialmente dañinos en usuarios de IQOS® frente a CC. No encuentra diferencias significativas en 23 de 24 analizados. Concluye que existe una manipulación en el análisis estadístico.

Nabavizadeh<sup>47</sup> analiza el efecto de IQOS® a nivel vascular endotelial mediante una medida validada de efecto cardiovascular, la dilatación mediada por el flujo arterial. Los hallazgos en ratas que inhalaban IQOS® son comparables al efecto del CC.

Para finalizar este apartado sobre seguridad es destacable el interés en algunos trabajos en demostrar que la toxicidad del CE y de los dispositivos HnB es menor que el CC, cuando lo que realmente debemos considerar es que el aparato respiratorio no debe estar expuesto, de forma gratuita, a ninguna sustancia nociva (aunque se nos insista en que el humo del CC es peor).

### Eficacia como método de abandono del tabaco

#### Cigarrillos electrónicos

Desde la irrupción del CE uno de los mensajes repetidos ha sido la posibilidad de ser empleado como herramienta para el abandono del tabaco. Los ensayos clínicos presentados, hasta el momento, no han conseguido aclarar completamente ese aspecto.

Bullen<sup>48</sup> muestra los resultados de 657 fumadores dispuestos a dejarlo, aleatorizados a parches de nicotina, CE o placebo. La

efectividad que presentan reconocen que es moderada, además de mostrar deficiencias metodológicas de gran magnitud<sup>49</sup>. Entre ellas cabe destacar: la falta de doble ciego, igualmente la diferente adherencia a los tratamientos (mientras que en los grupos de los CE estuvo en torno al 80% en los parches fue del 46%) y que los CE fueron enviados de forma gratuita a domicilio, en tanto que los parches debían ser comprados en farmacias.

Otro ensayo clínico<sup>50</sup> se llevó a cabo en fumadores que no tenían intención de dejar de fumar y el enmascaramiento no existió. Para finalizar, en un estudio<sup>51</sup> también realizado en fumadores sin intención de abandonar el tabaco, y que incluía una metodología poco convencional, presenta un seguimiento escaso, apenas de 5 meses.

Por todo ello, en el primer metaanálisis<sup>52</sup> que llevó a cabo Cochrane en 2014 concluía que la confianza en que el CE ayudase a abandonar el tabaco era baja. En 2016 publica una nueva revisión<sup>53</sup>, examinando de nuevo la utilidad de los CE para ayudar a dejar de fumar, basándose en 15 artículos que cumplían los criterios de elección. Se analizaban 2 ensayos controlados y aleatorizados con un total de 662 participantes, y se encontró que los CE con nicotina podrían ayudar a los fumadores a dejar de fumar por un periodo de 6 a 12 meses comparado con placebo. De todas maneras, los autores añaden que debido al pequeño número de ensayos, imprecisión de los estudios y a un intervalo de confianza amplio resultaba en una baja confianza en los resultados, por lo que es clasificado con una calidad de evidencia (estándar grade) baja o muy baja.

Otro estudio<sup>54</sup> evaluó la asociación entre el uso del CE y la cesación tabáquica en adultos fumadores, independientemente de su motivación, encontrando que la probabilidad de dejar de fumar fue un 28% más baja en el grupo que utilizaba CE (OR 0,72, IC 95%: 0,57-0,91).

En otro estudio<sup>55</sup>, cuyo objetivo fue generar evidencia nueva sobre el efecto para ayudar a dejar de fumar de los CE en la vida real en adultos jóvenes, encontraron que las *odds ratio* ajustadas para dejar de fumar eran menores cuando se utilizaba el CE comparado con aquellos que no lo utilizaban; los autores concluyen que no encuentran evidencia para sostener que los CE ayudan a dejar de fumar. Igualmente Rigotti et al.<sup>56</sup>, en un estudio en el que pretendieron determinar si el uso de CE tras el alta de un hospital se asociaba a abstinencia en fumadores que planeaban dejarlo, encontraron que los que utilizaron el CE tras el alta tenían menos posibilidades que los que no los usaban de mantenerse abstinentes a los 6 meses de seguimiento.

En un ensayo clínico<sup>57</sup> reciente se compara la eficacia del CE con TSN. La tasa de abstinencia al año es del 18% con CE frente a 9,9% con TSN (RR ajustado 1,75 [1,24-2,46]). Es un estudio que tiene importantes limitaciones metodológicas, como son que no es doble ciego ni está controlado con placebo, además a las 4 semanas de seguimiento solo el 10,3% de los tratados con parches estaban utilizándolos, en tanto que el 53% de los tratados con CE los usaban. Otro aspecto que podría crear cierta alarma es el hecho de que el 80% de los del grupo de CE persisten en su uso a los 12 meses, frente 9% en el grupo de TSN. Este es un dato que habla de que los CE pueden crear adicción, y se trataría de estar cambiando una adicción por otra, con la problemática que este hecho pueda implicar para la salud pública<sup>58</sup>.

Por todo ello en el momento actual no disponemos de evidencia científica suficiente para concluir que los CE ayudan a reducir el consumo de cigarrillos ni a dejar de fumar. Precisamos de más investigaciones independientes, ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo sin deficiencias metodológicas y más rigurosos estudios observacionales realizados en la vida real que nos respondan y determinen si los CE podrían ser útiles en la ayuda para reducir el consumo y dejar de fumar.



## Dispositivos de combustión parcial de tabaco: IQOS®

No existe ninguna evidencia de que estos dispositivos HnB puedan ser útiles para el abandono del tabaco. Es más, la experiencia<sup>59</sup> observada en algunos países muestra que los usuarios de IQOS® se convierten en fumadores duales de CE y CC.

## Conclusiones

Tras el análisis realizado, con la evidencia disponible, desde la SEPAR queremos finalizar con unas advertencias sobre el CE y los dispositivos HnB, en concreto IQOS®, el único disponible en nuestro país.

El crecimiento experimentado por los CE, en especial los denominados *pods*, alarma a las autoridades sanitarias, ya que los adolescentes usuarios de Juul® (un tipo de *pods* que contiene altas cantidades de nicotina) presentan unos niveles de cotinina urinaria que casi duplican los hallados en fumadores de CC<sup>60</sup>. Esto confirma los temores iniciales, que estos dispositivos se estén transformando en la puerta de entrada a la adicción a la nicotina.

Aunque los mensajes de las compañías tabaqueras insisten en que sus dispositivos sustituyen al CC, la realidad es que los fumadores se convierten en usuarios duales.

Los estudios llevados a cabo en CE e IQOS® permiten asegurar que es bastante probable que la emisión de tóxicos sea menor que con el CC; sin embargo, lo que es seguro es que la inocuidad a corto, medio y largo plazo no está garantizada. Además existe un riesgo demostrado para las personas, en especial menores, que inhalen de forma pasiva los humos y vapores de estos aparatos. Es de reseñar que la comparación de toxicidad no debe ser realizada entre los CC y estos dispositivos, sino entre el uso de estos dispositivos y la ausencia de consumo de cualquier tipo de tabaco. Lo natural es no fumar.

Respecto a la eficacia en el abandono del tabaco no disponemos de evidencia científica suficiente (ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo sin deficiencias metodológicas y más rigurosos estudios observacionales) para concluir que los CE ayudan a reducir el consumo de cigarrillos y a dejar de fumar. Todo ello, unido a los problemas de seguridad que su utilización produce, hacen que en el momento actual este tipo de dispositivos no puedan ser recomendados como tratamiento para dejar de fumar, máxime cuando actualmente disponemos de suficiente evidencia científica que demuestra que el único tratamiento seguro y eficaz para ayudar a dejar de fumar es el uso de fármacos (vareniclina, TSN y bupropion)<sup>61–63</sup> unido a asesoramiento psicológico.

## Conflicto de intereses

JS-C ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZéneca, Boehringer, Ferrer, GSK, Menarini, Pfizer y Rovi.

JIG-O ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZéneca, Esteve, Gebro, Menarini, Pfizer y Rovi.

ARP ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZéneca, Esteve, Ferrer, MundiPharma, Novartis y Pfizer.

ACE declara no tener ningún conflicto de intereses.

EHM ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: AstraZéneca, Chiesi, Esteve, Ferrer, GSK, MundiPharma, Novartis y Pfizer.

CRC ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de: Esteve, GSK, MundiPharma, Novartis y Pfizer.

ECC declara no tener ningún conflicto de intereses.

CAJ-R ha participado en estudios y dado ponencias para empresas farmacéuticas que producen y comercializan fármacos para dejar de fumar.

## Bibliografía

- BOE-A-2017-6585. Real Decreto 579/2017, de 9 de junio, por el que se regulan determinados aspectos relativos a la fabricación, presentación y comercialización de los productos del tabaco y los productos relacionados. Disponible en <https://www.boe.es/eli/es/rd/2017/06/09/579>.
- Solano Reina S, de Granda Orive JI, Jiménez Ruiz CA. Nuevos dispositivos de administración de nicotina. *Rev Patol Respir*. 2018;21:109–11. <https://www.revistadepatologiasrespiratoria.org/descargas/PR.21-4-109-111.pdf>.
- Kozlowski LT, Edwards BQ. "Not safe" is not enough: smokers have a right to know more than there is no safe tobacco product. *Tob Control*. 2005;14 Suppl II:i3–7. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2004.34.0083>.
- Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, Cornuz J, Berthet A. Heat-not-burn tobacco cigarettes: Smoke by any other name. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1050–2.
- Jimenez-Ruiz CA, Solano Reina S, de Granda Orive JI, Signes-Costa J, de Higes Martínez E, Riesco Miranda JA, 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.
- Schraufnagel DE, Blasi F, Drummond MB, Lam DCL, Latif E, Rosen MJ, et al. Electronic cigarettes. A Position Statement of the Forum of International Respiratory Societies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:611–8.
- BTS Position Statement on Tobacco and Smoking, January 2018 (citado el 12 de noviembre de 2018). Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/about-bts/documents/bts-position-statement-on-tobacco-and-smoking-january-2018/>.
- Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronjy R, Hiemstra PS, Jiménez-Ruiz CA, et al. Electronic cigarettes - Task Force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2018. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01151-2018>. En prensa (citado el 23 de diciembre de 2018).
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, 2018. Public health consequences of e-cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. DOI: <https://doi.org/10.17226/24952>.
- Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, Apelberg BJ, Jamal A, King BA. Notes from the Field: Use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1276–7. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6745a5>.
- Survey requested by the European Commission, Directorate-General for the Directorate-General for Health and Food safety and co-ordinated by the Directorate-General for Communication. Special Eurobarometer 458. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. Marzo 2017 (citado el 12 de noviembre de 2018). Disponible en: <https://ec.europa.eu/spain/sites/spain/files/eurobarometro86-esp.pdf>.
- Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES). Madrid [citado 12 Nov 2018]. Disponible en: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaIn formacion/pdf/ESTUDES.2016.Informe.pdf> 2016.
- Leventhal AM, Strong DR, Kirkpatrick MG, Unger JB, Sussman S, Rigg NR, et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA*. 2015;314:700–7. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.8950>.
- Tabuchi T, Kiyohara K, Hoshino T, Bekki K, Inaba Y, Kunugita N. Awareness and use of electronic cigarettes and heat not burn products in Japan. *Addiction*. 2016;111:706–13.
- Liu X, Lugo A, Spizzichino L, Tabuchi T, Pacifici R, Gallus S. Heat-not-burn tobacco products. Concerns from the Italian experience. *Tob Control*. 2019;28:113–4.
- IQOS: Philip Morris International (citado el 14 de enero de 2019). Disponible en: <https://es.iqos.com/es/descubre/tecnologia/C3%Ada>.
- Gillman IG, Kistler KA, Stewart EW, Paolantonio AR. Effect of variable power levels on the yield of total aerosol mass and formation of aldehydes in cigarette aerosols. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016. 2015;75:58–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.019>. PMID: 6743740.
- Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I, Driskill LM, Frank SG, Meier E, et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second generation and third-generation electronic cigarette users. *Tob Control*. 2017;26:e23–8. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016->. PMID: 27729564 PMID: PMC5574194.
- Olmedo P, Goessler W, Tanda S, Grau-Perez M, Jarmul S, Aherrera A, et al. Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: The contribution of metallic coils. *Environ Health Perspect*. 2018;126:2175. <http://dx.doi.org/10.1289/EHP027010>.
- Hackshaw A, Joan K, Morris Sadie B, Tang J-L, Dušan M. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 2018;360:j5855. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j>.
- Goel R, Durand E, Trushin N, Prokopczyk B, Foulds J, Elias RJ, et al. Highly reactive free radicals in electronic cigarette aerosols. *Chem Res Toxicol*. 2015;28:1675–7.

22. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, et al. Increased cardiac sympathetic activity and oxidative stress in habitual electronic cigarette users: Implications for cardiovascular risk. *JAMA Cardiol.* 2017;1:278–84.
23. Behar RZ, Davis B, Wang Y, Bahi V, Lin S, Talbot P. Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids. *Toxicol In Vitro.* 2014;28:198–208.
24. Kosnider L, Sobczak A, Prokopowicz A, Kurek J, Zaciara M, Knysak J, et al. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax.* 2016;71:376–7.
25. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, et al. Flavoring chemicals in e-cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including Fruit-, Candy-, and cocktail-flavored e-cigarettes. *Environ Health Perspect.* 2016;124:733–9.
26. Khlstov A, Samburova V. Flavoring compounds dominate toxic aldehyde production during e-cigarette vaping. *Environ Sci Technol.* 2016;50:13080–5.
27. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [consultado 17 Mar 2019]. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>.
28. Antoniewicz L, Bosson JA, Kuhl J, Abdel-Halim SM, Kiessling A, Mobarrez F. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 2016;255:179–85.
29. Kaisar MA, Villalba H, Prasad S, Liles T, Sifat AE, Sajja RK, et al. Offsetting the impact of smoking and e-cigarette vaping on the cerebrovascular system and stroke injury: Is metformin a viable countermeasure? *Redox Biol.* 2017;13:353–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.06.006>.
30. Husari A, Shihadeh A, Talih S, Hashem Y, El Sabban M, Zaatari G. Acute exposure to electronic and combustible cigarette aerosols: Effects in an animal model and in human alveolar cells. *Nicotine Tob Res.* 2016;18:613–9. <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntw169>.
31. Spindle TR, Hiler MM, Breland AB, Karaoghlanian NV, Shihadeh AL, Eissenberg T. The influence of a mouthpiece-based topography measurement device on electronic cigarette user's plasma nicotine concentration, heart rate, and subjective effects under directed and ad libitum use conditions. *Nicotine Tob Res.* 2017;19:469–76. PMID: PMC6075397 <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntw174.1093>.
32. Farsalinos K, Cibella F, Caponnetto P, Campagna D, Morjaria JB, Battaglia E, et al. Effect of continuous smoking reduction and abstinence on blood pressure and heart rate in smokers switching to electronic cigarettes. *Intern Emerg Med.* 2016;11:85–94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-015-1361-y>. PMID: PMC4747988.
33. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Sci Rep.* 2017;7:2028. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02317-8>.
34. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Russo C, Pennisi A, Puleo R, et al. Health effects in COPD smokers who switch to electronic cigarettes: A retrospective-prospective 3-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2533–42. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S161138>.
35. Dicipinigitis PV. Effect of tobacco and electronic cigarette use on cough reflex sensitivity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;47:45–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.013>. PMID: 28185897.
36. Choi K, Bernat D. E-cigarette use among Florida youth with and without asthma. *Am J Prev Med.* 2016;51:446–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.03.010>. PMID: 27085691 PMID: PMC5030120.
37. Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *J Oral Pathol Med.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1111/jop.12810> [citado el 20 Dic 2018].
38. Martinez-Sanchez JM, Ballbe M, Perez-Ortuño R, Fu M, Sureda X, Pascual JA, et al. Second hand exposure to aerosol from electronic cigarettes: pilot study of assessment of tobacco specific nitrosamine (NNAL), in urine. *Gac Sanit.* 2018;piiS0213–9111:30218–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.07.016> [Epub ahead of print] [citado 20 Dic 2018].
39. Logue JM, Sleiman M, Montesinos VN, Russell ML, Litter MI, Benowitz NL, et al. Emissions from electronic cigarettes: Assessing vapers' intake of toxic compounds second hand exposures, and the associated health impacts. *Environ Sci Technol.* 2017;51:9271–9. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.7b00710>.
40. Scientific Advisory Committee [citado el 19 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/UCM593109.pdf>.
41. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: A systematic literature review. *Tob Control.* 2018;054419. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054419> [Epub ahead of print] [consultado 20 Dic 2018].
42. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH.* 2017;39:201–7. <http://dx.doi.org/10.7888/juoeh.39.201>.
43. Saffari A, Daher N, Ruprecht A, de Marco C, Pozzi P, Boffi B, et al. Particulate metals and organic compounds from electronic and tobacco-containing cigarettes: Comparison of emission rates and secondhand exposure. *Environ Sci Processes Impacts.* 2014;16:2259–67. <http://dx.doi.org/10.1039/c4em00415a>.
44. Lüdicke F, Baker G, Magnette J. Reduced exposure to harmful and potentially harmful smoke constituents with the Tobacco Heating System 2.1. *Nicotine Tob Res.* 2017;19:168–17.
45. Haziza C, de La Bourdonnaye C, Skiada D, Ancerewicz J, Baker G, Picavet P, et al. Biomarker of exposure level data set in smokers switching from conventional cigarettes to Tobacco Heating System 2.2, continuing smoking or abstaining from smoking for 5 days. *Data Brief.* 2016;10:283–93.
46. Glantz SA. PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tob Control.* 2018;27 Suppl 1:s9–12.
47. Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Jacob Iii P, et al. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tob Control.* 2018;27 Suppl 1:s13–9. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054325>. Epub 2018 Sep 11.
48. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2013;382:1629–37.
49. Doyle C, Patterson S, Scott J. Electronic cigarettes and smoking cessation: A quandary? *Lancet.* 2014;383:408.
50. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarette substitute: A prospective 12-month randomized control design study. *PLOS ONE.* 2013;8:e66317.
51. Adriaens K, Van Gucht D, Declerck P, Baeyens F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11:11220–48.
52. McRobbie H, Bullen C, Hartmann Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2>. Art. No.: CD010216.
53. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9. CD010216.27622384.
54. 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;4:116–28. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00521-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00521-4).
55. Weaver SR, Huang J, Pechacek TF, Heath JW, Ashley DL, Eriksen MP. Are electronic nicotine delivery systems helping cigarette smokers quit? Evidence from a prospective cohort study of U.S. adult smokers, 2015–2016. *PLOS ONE.* 2018;13:e0198047. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198047>.
56. Rigotti NR, Chang Y, Tindle HA, Kalkhoran SM, Levy DE, Regan S, et al. Association of e-cigarette use with smoking cessation among smokers who plan to quit after a hospitalization. A prospective study. *Ann Intern Med.* 2018;168:613–20.
57. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Smith KM, Bisal N, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med.* 2019. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1808779> [Epub ahead of print] [citado 31 Ene 2019].
58. Borrelli B, O'Connor GT. E-cigarettes to assist with smoking cessation. *N Engl J Med.* 2019;380:678–9. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1816406>.
59. Kim J, Yu H, Lee S, Paek Y-J. Awareness, experience and prevalence of heated tobacco product, IQOS, among young Korean adults. *Tob Control.* 2018;27 Suppl 1:s74–7.
60. Goniewicz ML, Boykan R, Messina CR, Eliscu A, Tolentino J. High exposure to nicotine among adolescents who use Juul and other vape pod systems ('pods'). *Tob Control.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054565>. Epub ahead of print.
61. Hartmann Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>. Art. No.: CD000146.
62. Cahill K, Lindson Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;5. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>. Art. No.: CD006103.
63. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St. Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet.* 2016;387:2507–20. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30272-0).