

**EL CIGARRILLO ELECTRÓNICO: COMPONENTES TÓXICOS Y EFECTOS
CARDIOPULMONARES DE LA INHALACIÓN DE SUS AEROSOLAS - REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA DE 2019-2024**

**E-CIGARETTE: TOXIC COMPONENTS AND CARDIOPULMONARY EFFECTS OF
INHALING ITS AEROSOLS - LITERATURE REVIEW FROM 2019-2024**

Fecha de recibido: 25 de mayo de 2024

Fecha de aceptado: 14 de junio de 2024

Autores:

ANLLY AÑEZ

Universidad Latina de Panamá, médico docente. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: anlly921@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/009-0001-3572-4477>

MARTA ESTELA BERGUIDO DE LA GUARDIA

Universidad Latina de Panamá, estudiante de la carrera de Doctor en Medicina y Cirugía. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: martaestelaberguido@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-5583-2484>

ISABEL VICTORIA BULLEN ZARAK

Universidad Latina de Panamá, estudiante de la carrera de Doctor en Medicina y Cirugía. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: isabullen20@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-8592-0742>

ALEJANDRO AUGUSTO FÁBREGA

Universidad Latina de Panamá, estudiante de la carrera de Doctor en Medicina y Cirugía. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: alejandrofabrega04@gmail.com

GASPAR MORÁN

Universidad Latina de Panamá, estudiante de la carrera de Doctor en Medicina y Cirugía. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: gasparmed2892@gmail.com

CÉSAR AUGUSTO SÁNCHEZ

Universidad Latina de Panamá, estudiante de la carrera de Doctor en Medicina y Cirugía. Panamá, Ciudad de Panamá.

Correo: cesarsan04@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0740-2902>



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras Clave:

Cigarrillos electrónicos, vapeo, e-líquido, citocinas inflamatorias, EVALI, disfunción endotelial, aterosclerosis.

Resumen

En 2003, se crearon los cigarrillos electrónicos (CE) para ayudar a los fumadores a abandonar el tabaco. Desde entonces, han surgido numerosos vapeadores con “e-liquid” de sabores y colores atractivos, especialmente para adolescentes. Aún con regulaciones de venta, se estima que el 6% de los jóvenes panameños usan estos dispositivos, lo que subraya la necesidad de estudiar sus efectos sobre la salud. En esta revisión bibliográfica se detallan los componentes de los CE y sus efectos cardiopulmonares. Entre estos, se señala a la nicotina como causante de estrés oxidativo y la disfunción endotelial, pudiendo causar enfermedades cardiovasculares. Por el otro lado, los saborizantes, formaldehído, acroleína y otros componentes del aerosol de los CE generan toxicidad pulmonar y vascular mediante una reacción inflamatoria mediada por IL-6 e IL-8, células inmunes y enzimas. Esto afecta el sistema mucociliar pulmonar y predispone a enfermedades obstructivas pulmonares como el EPOC. Aunque los efectos crónicos de los CE son desconocidos, algunos saborizantes se han relacionado con neumonía lipoidea o “popcorn lung”, y con “EVALI”, Lesión Pulmonar Asociada al Cigarrillo Electrónico que se estudió tras numerosos casos en 2019. Los efectos agudos del CE estudiados indican que estos traen riesgos a la salud, por lo cual se recomienda a los jóvenes informarse y abstenerse del uso de estos dispositivos.

Abstract

Keywords:

Electronic cigarettes, vaping, e-liquid, inflammatory cytokines, EVALI, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

In 2003, electronic cigarettes (ECs) were created to assist smokers in quitting tobacco. Since then, numerous vaping devices with appealing flavored “e-liquids” have emerged, particularly targeting adolescents. Despite sales regulations, it is estimated that 6% of young Panamanians use these devices, underscoring the need to study their health effects. This literature review details the components of ECs and their cardiopulmonary effects. Nicotine is highlighted as a cause of oxidative stress and endothelial dysfunction, potentially leading to cardiovascular diseases. Conversely, flavorings, formaldehyde, acrolein, and other aerosol components of ECs induce pulmonary and vascular toxicity through an inflammatory reaction mediated by IL-6 and IL-8, immune cells, and enzymes. This affects the pulmonary mucociliary system and predisposes users to obstructive pulmonary diseases like COPD. Although the chronic effects of ECs are unknown, some flavorings have been linked to lipid pneumonia or “popcorn lung,” as well as EVALI (Electronic Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury), studied after numerous cases in 2019. Studied acute effects of ECs indicate health risks, hence it's recommended that young individuals educate themselves and refrain from using these devices.

Introducción

Según la Organización Panamericana de la Salud en el mundo existen alrededor de 1 300 millones de fumadores (OPS, 2024), de ellos unos 100,000 inician el hábito de fumar antes de los 18 años, con una mayor incidencia en los países en vías de desarrollo. Anualmente se registran unos cinco millones de fallecidos por esta causa, y se estima que la mortalidad podría duplicarse en pocos años (Carrasco, 2021).

La esperanza de vida de los fumadores es de al menos 10 años menos que la de los no fumadores, el tabaco es el único producto de consumo personal que puede llegar a matar a la mitad de las personas si este se consume de acuerdo con las indicaciones sugeridas por el fabricante (Ugto.mx, 2024).

Debido a los problemas patológicos que provoca el tabaquismo surge en un principio los cigarrillos electrónicos (CE) que se promocionan como ayuda para que los adultos dejen de fumar, su atractivo innovador y la posibilidad de personalización en cada dispositivo, han provocado un uso desmedido entre adolescentes que nunca han fumado cigarrillos convencionales, lo que ha ocasionado que muchos jóvenes comiencen a fumar a una edad más temprana en comparación con décadas anteriores (Llambí et al., 2020).

El CE se creó en China en 2003 y se patentó en 2007. Incluso antes de ser patentado, las ventas habían alcanzado a Europa y Estados Unidos, y desde entonces se ha asistido a un rápido crecimiento en el marketing (Mattingly & Hart, 2024).

En un estudio reciente realizado en los Estados Unidos pone de manifiesto las características demográficas y de uso por año de cigarrillos electrónicos, entre 186555 jóvenes: 44,82% de entre 13 y 15 años; 50,65% hombres; 12,68% negros no hispanos, 24,44% hispanos, 51,75% blancos no hispanos y 5,68% de otra raza o etnia.

La prevalencia general del uso de cigarrillos electrónicos fue del 3,10 % en 2013 y alcanzó un máximo del 20,18 % en 2019. Entre 2021 y 2022, la prevalencia se mantuvo estable, en el 7,50 % y el 9,44 %, respectivamente (Martín-Cantera et al., 2024), estos resultados contradicen en gran medida el propósito para el que fueron creados los cigarrillos electrónicos.

El CE es un aparato que consiste en un cartucho el cual contiene un líquido, un atomizador (cámara de vaporización) y una batería que lo calienta, produciendo vapor que el usuario inhala (Belkin et al., 2023). Los cigarrillos electrónicos están diseñados para liberar nicotina en forma de

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 59

aerosol sin la necesidad de una combustión tradicional. Este se logra vaporizando un líquido que contiene propilenglicol, glicerol, junto con aromas y en algunos casos nicotina, permitiendo que el cuerpo la absorba al inhalar, a través del sistema respiratorio (Hamberger & Halpern-Felsher, 2020).

La nicotina tiene efectos adversos en prácticamente todos los órganos, ocasiona un daño severo en los pulmones cuando se inhala, provoca una broncoconstricción que resulta en un aumento de la resistencia de las vías respiratorias y genera una disfunción en el centro respiratorio ubicado en el SNC mediante la estimulación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (Maffit et al., 2012).

Se ha demostrado, mediante el uso de análisis espectral de la frecuencia cardíaca para estimación, que el aumento de la activación simpática cardíaca causado por los cigarrillos electrónicos se debía a la nicotina y no a otros componentes del líquido del cigarrillo electrónico, como el propilenglicol (PG) y glicerina vegetal (VG) (González & Cooke, 2021).

En el verano de 2019, surgió una enfermedad respiratoria aguda, enigmática y fatal vinculada al vapeo, particularmente afectando a pacientes jóvenes en los Estados Unidos. La incidencia de casos aumentó de manera drástica, alcanzando su punto máximo a finales de septiembre de ese año. La lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo (EVALI, por sus siglas en inglés) es la denominación utilizada por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para referirse a la enfermedad pulmonar grave que surgió como una epidemia en 2019. Antes de identificar EVALI, el vapeo se había relacionado con manifestaciones pulmonares, desde neumonía lipoidea hasta hemorragia alveolar difusa, aunque en cantidades reducidas (Smith et al., 2020).

En Panamá existen leyes que regulan el uso de los cigarrillos electrónicos como lo son: El Decreto Ejecutivo No.1838 de 5 de diciembre de 2014, en el cual se prohíbe el uso de los sistemas electrónicos de administración de nicotina, cigarrillos electrónicos, vaporizadores u otros dispositivos similares, con o sin nicotina; y la Resolución No.2742 de 21 de agosto de 2017, el Ministerio de Salud de Panamá estableció que los sistemas electrónicos de administración o no de nicotina, mejor conocidos como cigarrillos electrónicos, no son considerados productos de tabaco y, por ende, declaró improcedente la comercialización de los cigarrillos electrónicos y similares,

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 60

en el mercado panameño, por ser nocivos y perjudiciales, a la salud de la población panameña (Ministerio de Salud de Panamá, 2023).

A pesar de que Panamá es líder en la región en cuanto al control del tabaquismo, la introducción de los cigarrillos electrónicos llama la atención en los jóvenes. La última encuesta realizada por el Ministerio de Salud reveló una prevalencia estimada por encima del 6% en jóvenes que desde los 13 y 15 años consumen tabaco en el país. Entre las regiones con mayor consumo figuran Bocas del Toro, las comarcas Ngäbe Buglé, Guna Yala y la provincia de Chiriquí (TVN media, 2023).

Lamentablemente en Panamá no contamos con un estudio científico, ni estadística relevante sobre el uso de cigarrillos electrónicos y los efectos patológicos que puedan causar en los pacientes fumadores crónicos y no crónicos. Esperemos que esta investigación sirva como referencia en el futuro para realizar estudios científicos sobre el uso de los vapeadores, el impacto en la salud pública, las patologías relacionadas con su consumo, así como las medidas de prevención que se deben adoptar para evitar que siguientes generaciones continúen con este problema que muchas veces es de carácter cultural afectando a una gran parte de la población juvenil en la que han referido haber crecido en un ambiente donde uno de los familiares o personas cercanas a su entorno fumaban.

Desarrollo

A. Componentes del Cigarrillo Electrónico – Vapeador

El CE suministra nicotina por medio del calentamiento de líquido, generando un aerosol que puede ser inhalado, con el fin de evadir el proceso de combustión que produce el humo tóxico del cigarrillo común, disminuyendo el daño al organismo. Los componentes iniciales del líquido incluyen saborizantes (menthol, endulzantes), propilenglicol (PG), glicerina vegetal (GV), etanol, y nicotina a concentraciones variantes, entre 0-36.6 mg/ml, según el producto (Gómez et al., 2022), aunque también existen CE que no contienen nicotina. Sin embargo, varios estudios sugieren los riesgos que conlleva inhalar este “e-liquid” (Villareal et al., 1999).

i. Nicotina

La nicotina es una sustancia adictiva que estimula la vía de recompensa central, la cual se encarga de brindar sentido de placer. Evidencia extensiva sobre los efectos de la nicotina sugiere que esta no juega un rol mínimo en la patología del tabaquismo, sino que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, síndrome coronario agudo, hipertensión e insuficiencia cardíaca (Gómez et al., 2022) (Mandal, 2024).

Ya se conoce que la nicotina aumenta los niveles de radicales libres de oxígeno (ROS), provocando un estado de estrés oxidativo, el cual es un contribuyente clave en el desarrollo de la aterosclerosis y lesión endotelial (Bernhard et al., 2005). Otros efectos cardiovasculares que se pueden atribuir a la nicotina están asociados a la estimulación simpática del sistema nervioso, particularmente un cambio en el equilibrio autonómico cardíaco hacia una predominancia simpática (Zhu et al., 2014).

Esta hiperreactividad simpática crónica aumenta el estrés hemodinámico y la carga cardiovascular, promoviendo la disfunción endotelial, vasoespasmos coronarios, hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, y arritmias (Lee et al, 2018). Se ha reportado que el compuesto por sí solo puede potenciar daño al ADN (Garcia-Arcos, 2016), provocar lesión pulmonar (Wu, 2014), y amplificar respuestas inmunes (Chen, 2014).

Un estudio realizado por Itsaso Garcia-Arcos et al., titulado “Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner”, demostró que los CE inducen respuestas patogénicas con rasgos similares a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y que la nicotina es el factor responsable por estos cambios en el pulmón, indicando la nicotina es factor clave en la iniciación y progresión del EPOC (2016).

Estos cambios patógenos incluyen ampliación del espacio aéreo, hipertrofia de células mucosas, liberación de mediadores inflamatorios y función ciliar epitelial alterada (Wu et al., 2014). Adicionalmente retrasa la hidratación de la mucosa, facilita la entrada de calcio (Ca^{2+}) en células lisas de la vía aérea y cambios inmunológicos como la inhibición de apoptosis de neutrófilos e induce respuestas proinflamatorias de células dendríticas (Jiang et al., 2014) (Xu et al., 2013) (Evans-Polce et al., 2018).

ii. Saborizantes

En estudios de vigilancia, la juventud cita que los saborizantes son la motivación primaria para “vapear” (Fetterman et al., 2018) (Stefaniak et al., 2021). Una revisión bibliográfica por Aleksandr B. Stefaniak et al. titulada “Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids used in electronic delivery systems”, citó que al menos 65 ingredientes saborizantes individuales en el e-líquido o aerosoles del CE inducen toxicidad a la vía respiratoria y sistema cardiovascular (2021).

Cinamaldehído fue identificado con mayor frecuencia como causante de citotoxicidad, seguido de vainilina, mentol, etil maltol, etil vainillina, benzaldehído y linalool (Lee et al., 2019). Células endoteliales, cuando expuestas a agentes saborizantes, desencadenan elevada producción de ROS, disminución de la síntesis de óxido nítrico, lo cual desencadena una cascada inflamatoria que imita la disfunción endotelial (Stefaniak et al., 2021) (Ruszkiewicz et al., 2020). El mentol, etil maltol y cinamaldehído se encontraron en algunos CE en concentraciones de 30, 100 y 100,00 veces superior a su nivel citotóxico, respectivamente (Bahl et al., 2012), sugiriendo una falta de regulación en los ingredientes de los CE. Varios sabores de los aerosoles de los CE, especialmente en altas concentraciones, son significativamente citotóxicos al epitelio respiratorio, induciendo estrés oxidativo, respuestas inflamatorias y lesionando células como los fibroblastos pulmonares primarios humanos (Azimi et al., 2021) (Lee et al., 2019).

Adicionalmente, la exposición a e-líquidos con saborizantes inhibe varios componentes de la defensa respiratoria contra sustancias inhaladas afectando las moléculas de señalización fundamentales para el aclaramiento mucociliar, suprimiendo las células Natural Killer y reduciendo la capacidad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos (Lee et al., 2019).

El diacetilo (el cual puede ser generado a través del calentamiento de PG y GV) y acetil propionilo, dos ésteres utilizados para impartir el sabor a mantequilla, han sido asociados a la bronquiolitis obliterante, también conocida como “popcorn lung” (Bahl et al., 2012). Otros componentes generados por el calentamiento de PG con GV, como el metilglioxal, también causan el fenómeno del “popcorn lung” por medio de necrosis epitelial. La diferencia radica en que el metilglioxal ha sido encontrado más citotóxico a las células del epitelio respiratorio que el diacetilo (Kuntic et al., 2020).

iii. Propilenglicol y sus subproductos

El PG y GV, los cuales componen un 95% de e-líquido, también crean subproductos, conocidos como carbonilos formaldehído, incluyendo acetaldehído y acroleína. La acroleína puede causar una abundancia de consecuencias en la función endotelial y pulmonar, secundarias a la exposición de inhalación de CE, aumentando el estrés oxidativo vascular y pulmonar (Shao et al., 2005) (Sithu et al., 2010), aumentar el riesgo de trombosis, crear estados protrombóticos (Perez et al., 2015) y aumentar la presión arterial (Takeshita et al., 2009). La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer clasifica formaldehído como un carcinógeno y al acetaldehído como potencialmente carcinógeno. Aparte de las propiedades carcinogénicas del formaldehído, varios estudios indican su potencial de cardiotoxicidad. En un estudio realizado por Takeshita D. et al., titulado "Effects of formaldehyde on cardiovascular system in in situ rat hearts" en el cual se expuso el corazón de ratas a una solución de formaldehído. El estudio reveló una disminución en la frecuencia cardíaca, una reducción en el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y una disminución del gasto cardíaco (2009). También se ha evidenciado la capacidad cardiotóxica del formaldehído, por medio de un aumento en el estrés oxidativo del miocardio, favorecer un aumento cuantitativo y capacidad de activación plaquetaria, y causar daño mitocondrial al miocardio. Sobre el PG, un estudio titulado "Propylene glycol, a component of electronic cigarette liquid, damages epithelial cells in human small airways" por Komura, M. et al., arrojó el siguiente resultado: el daño ocasionado por el PG hacia células de las vías aéreas pequeñas (CVRP), se halló que el PG inhibe la proliferación y vitalidad de las CVRP favoreciendo el daño de ADN y promoviendo apoptosis, sugiriendo que el PG es directamente nocivo al sistema respiratorio humano (2022).

iv. Rastros de metales

Los componentes del "e-liquid" no son la única fuente química en el CE que tiene potencial de toxicidad, sino que también se sugiere que las bobinas de metal utilizadas en el proceso de calentamiento y enfriamiento del líquido, constituidas por cromo, manganeso, níquel, y plomo, emiten nanopartículas ($\leq PM1$) (Aherrera et al., 2017) de estos que son inhaladas. Un estudio preliminar titulado "The association of e-cigarette use with exposure to nickel and chromium: A preliminary study of non-invasive biomarkers" por Aherrera A. et al., que evaluó la correlación entre el uso de CE y niveles de biomarcadores de Ni y Cr en usuarios de Maryland concluyó que

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 64

los metales en las bobinas de los CE se absorben en el organismo, aumentando la dosis interna de metal, sus rastros siendo hallados en orina, saliva, y condensado de aliento exhalado, categorizando los CE como fuente una relevante de exposición a metales tóxicos (2017). Ni y Cr, siendo carcinógenos conocidos y el Pb y Mn siendo potencialmente tóxicos, representan un riesgo para la salud (Palmer et al., 2022). Los metales presentes en los cigarrillos convencionales catalizan la reacción oxidativa de proteínas celulares responsables de la función endotelial vascular (Zhu et al., 2014). Por tanto, es muy posible que la exposición a metales entre usuarios de CE pueda tener los mismos efectos.

Tabla N°1

Constituyentes del cigarrillo electrónico y sus efectos

Componente de e-liquido	Tóxico	Mecanismos patógenos propuestos	Patología asociada
Solución portadora (Komura, M. et al, 2022)	Propilenglicol y Glicerina vegetal	<ul style="list-style-type: none"> • Daño al ADN • Apoptosis de células de vías respiratorias pequeñas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión pulmonar • Defensa respiratoria disminuida, sistema propenso a infecciones respiratorias
Saborizantes (Fetterman, J. L. et al, 2018; Stefaniak, A. B. et al, 2021; Lee, W. H., 2019; Ruszkiewicz, J. A. et al, 2020; Bahl, V. et al, 2012; Azimi, P. et al, 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Diacetil • Acetil propionilo • Otros: Cinamaldehido, mentol, etil maltol, vanilina, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis epitelial • ↑ estrés oxidativo • Inflamación • Citotoxicidad • Supresión de células inmunitarias • Liberación de ROS 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolitis obliterante • Aterosclerosis • Lesión pulmonar

Emisiones de aerosol

(Kuntic, M. et al, 2020; Shao, B. et al, 2005; Sithu, S. D. et al, 2010; Perez, C. M. et al, 2015; Takeshita, D. et al, 2009)

- Metilglioxal
- Acroleína
- Formaldehído

- Necrosis epitelial
- Disfunción endotelial, ↑estrés oxidativo, ↑activación plaquetaria
- Cardiotoxicidad

- Bronquiolitis obliterante
- Aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, trombosis.
- Cardiomiopatía, ICC

Aditivos

(Khadka, S. et al., 2021; Villarreal, F. J. et al., 2022; Mandal, A., MD, 2024; Bernhard, D. et al., 2005; Zhu, S. H. et al., 2014; Garcia-Arcos, I. et al, 2016; Wu, Q. et al, 2014; Chen, E. Y. et al, 2014, Jiang, Y. et al, 2014; Xu, Y. et al, 2013)

Nicotina

- Activación simpática
- Disfunción endotelial e inflamación
- ↑ Estrés Oxidativo
- Alteraciones en función inmunológica

- Aterosclerosis
- Síndrome coronario agudo
- Hipertensión
- insuficiencia cardíaca
- EPOC
- Sistema propenso a infecciones respiratorias

Fuente: Isabel Bullen, 2024

B. Afección pulmonar

i. Patogénesis y fisiopatología pulmonar

La exposición de productos de los cigarrillos electrónicos genera una reacción inflamatoria especialmente cuando hace contacto con la vía aérea: boca, faringe, tráquea, el árbol bronquial y los pulmones. (Furman et al., 2019)

ii. Respuesta inflamatoria modulada por cigarrillos electrónicos

La inflamación es un proceso en el cual se activan células inmunes y no inmunes (Seiler-Ramadas et al., 2021), lo cual ayuda a proteger al cuerpo contra toxinas y promueve la recuperación de tejidos (Seiler-Ramadas et al., 2021) (Auschwitz et al., 2023). Este proceso comienza con la activación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), los cuales se liberan en respuesta a diversos tipos de daño celular (Auschwitz et al., 2023).

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 66

Los receptores asociados a los DAMPs incluyen el receptor tipo Toll, el receptor tipo IL1, el receptor IL6 y el receptor TNF (Seiler-Ramadas et al., 2021) (Auschwitz et al., 2023). Cuando las células están dañadas, liberan citocinas y otros factores para atraer células proinflamatorias, como los neutrófilos, macrófagos, linfocitos y mastocitos (Furman et al., 2019) (Auschwitz et al., 2023) (Park et al., 2022). Como se observa en el Cuadro N°1.

En el caso específico de los usuarios de cigarrillos electrónicos, se ha observado un aumento significativo en la presencia de proteínas granulares de neutrófilos en el esputo, así como de enzimas como elastasa (ELA), proteinasa 3 (PR3), azurocidina 1 (AZU1) y mieloperoxidasa (AAPO) de neutrófilos (Park et al., 2022).

Esto sugiere una activación de los neutrófilos debido a la exposición a los cigarrillos electrónicos. Se ha demostrado que los vapores de estos dispositivos aumentan la secreción de IL-8, así como la presencia de proteasas, elastasas y metaloproteinasa, lo cual puede causar daño a la membrana basal del pulmón y a la matriz extracelular, provocando enfermedades como el enfisema y la bronquiectasia (Park et al., 2022) (Herman & Tarran, 2020) (Miyashita & Foley, 2020).

Cuadro N°1

Citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria modulada por cigarrillos electrónicos

Citocina	Función
IL-1β (Mantovani, A. et al, 2019)	La IL-1 β regula la hematopoyesis de emergencia y la inmunidad innata entrenada que actúa sobre los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea y la actividad funcional y la supervivencia de las células mieloides maduras.
IL-6 (Kaur, S. et al, 2020)	IL-6 participa activamente en mecanismos inflamatorios e inmunomoduladores. Estimula la producción de APP que inducen reacciones de fase aguda, actúa como agente de maduración de los linfocitos B, estimula la síntesis y secreción de diversas inmunoglobulinas, e induce la proliferación de células T tóxicas y periféricas.
IL-8 (Vilotić, A. et al, 2022)	La función más destacada de la IL-8 es la atracción de los neutrófilos a los sitios de inflamación, pero también la promoción del crecimiento y diferenciación de monocitos y macrófagos, la supervivencia, proliferación y angiogénesis de las células endoteliales. Se sabe que la activación de TNFR1 inicia cascadas inflamatorias, apoptóticas y degenerativas, mientras que la señalización de TNF- α a través de TNFR2 es antiinflamatoria y citoprotectora, lo que resulta en la inducción de proliferación, diferenciación, angiogénesis y reparación de tejidos.
TNF-α (Subedi, L. et al, 2020)	

Fuente: César Sánchez, 2024

Por otro lado, los macrófagos desempeñan funciones importantes en la presentación de antígenos, la producción de citocinas y la fagocitosis. Algunos estudios sugieren que los vapores de los cigarrillos electrónicos pueden aumentar la apoptosis y la necrosis en los macrófagos alveolares, lo que podría afectar su función normal (Auschwitz et al., 2023) (Herman & Tarran, 2020).

iii. Daño al epitelio pulmonar

La fisiopatología de las vías respiratorias causada por el uso de cigarrillos electrónicos y la exposición a la nicotina implica una serie de mecanismos complejos que afectan tanto al epitelio de las vías respiratorias como a la composición del líquido de la superficie epitelial (ASL) y la formación de mucosidad. En primer lugar, la exposición a los vapores de cigarrillos electrónicos puede provocar disfunción mucociliar en el epitelio de las vías respiratorias, lo que compromete el aclaramiento mucociliar, un mecanismo esencial de defensa del pulmón (Miyashita & Foley, 2020). En un estudio de Miyashita & Foley (2020) titulado “E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence”, menciona que la nicotina presente en los cigarrillos electrónicos inhibe la función del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), lo que resulta en una disminución de la secreción de cloruro y una deshidratación de las vías respiratorias.

La alteración del epitelio de las vías respiratorias y la pérdida de la función de barrera pueden conducir a la formación de placas mucosas estáticas, que obstruyen las vías respiratorias y limitan la disponibilidad de oxígeno para las células epiteliales subyacentes (Hill et al., 2022). Esta obstrucción mucosa también estimula la inflamación neutrofílica y la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que agrava el ciclo mucoinflamatorio de retroalimentación positiva (Hill et al., 2022).

Además, la exposición a la nicotina puede provocar la liberación de proteasas por parte de los macrófagos y los neutrófilos, lo que contribuye al daño pulmonar, incluido el enfisema y las bronquiectasias (Herman & Tarran, 2020). Este daño al tejido pulmonar puede manifestarse en condiciones graves como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar y la liberación de citocinas proinflamatorias (Miyashita & Foley, 2020).

iv. Daño directo al parénquima pulmonar por uso del cigarrillo electrónico

El daño directo al parénquima pulmonar causado por el uso del cigarrillo electrónico, también conocido como vapeo, ha surgido como un importante problema de salud pública en años recientes. Inicialmente considerados una alternativa más segura al tabaquismo convencional, los cigarrillos electrónicos se popularizaron rápidamente desde su introducción en 2003. Sin embargo, En el estudio de Fathima & Zhang (2020) y Morocco, A. et. al (2022): observaron una serie de complicaciones pulmonares agudas o subagudas asociadas con el vapeo, que pueden ser graves e incluso poner en peligro la vida del individuo.

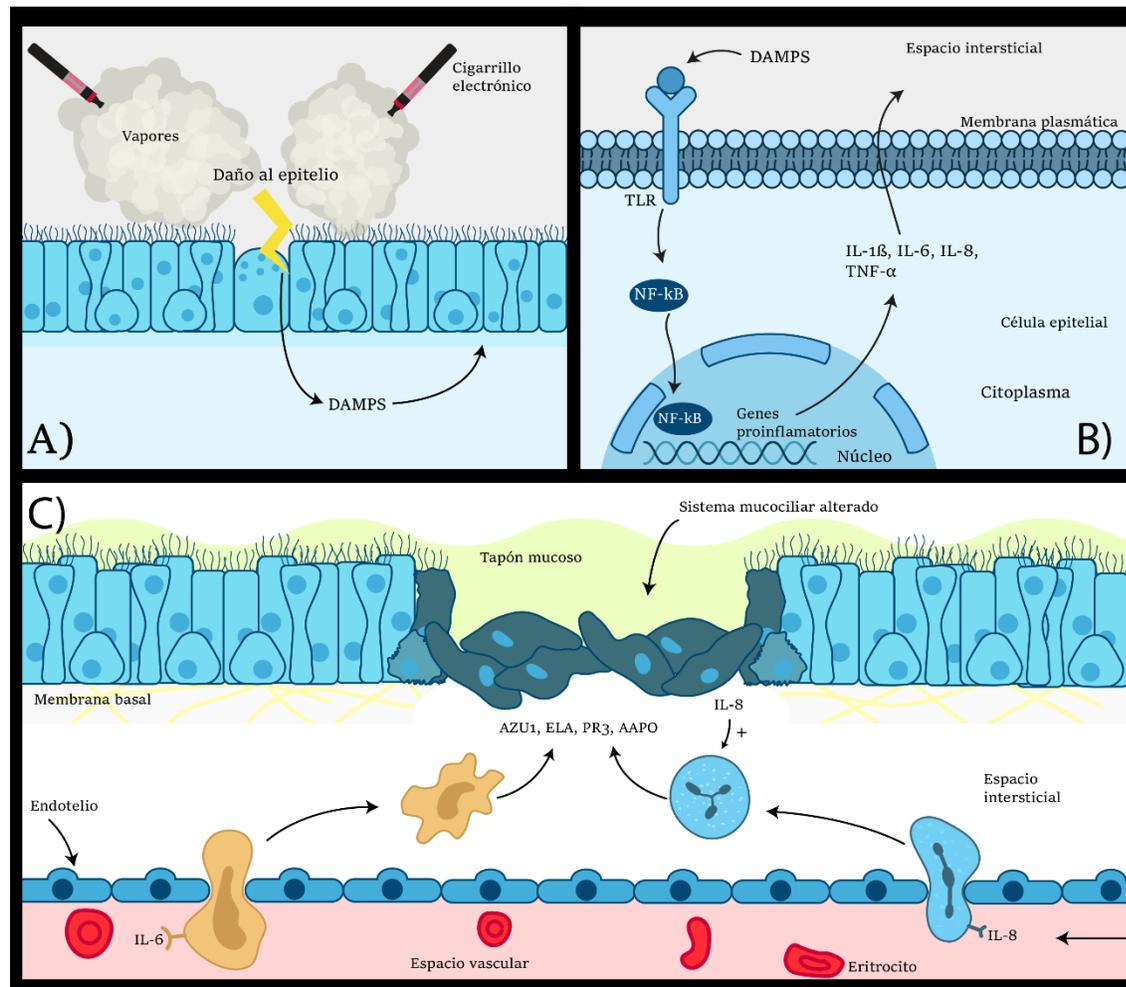
Los estudios histológicos han revelado varios patrones de lesión pulmonar asociados con el vapeo. Entre ellos se incluyen el daño alveolar difuso y la neumonía organizada, caracterizados por una variedad de hallazgos que van desde tapones intraluminales mucopolisacáridos hasta engrosamiento septal alveolar y membranas hialinas (Fathima & Zhang, 2020) (Marrocco et al., 2022). Además, se han observado patrones como la neumonía eosinofílica aguda y la neumonía por hipersensibilidad, lo que sugiere una respuesta inflamatoria compleja a los componentes de los productos de vapeo (Fathima & Zhang, 2020) (Marrocco et al., 2022).

La presencia de neumonía lipoidea, tanto endógena como exógena, ha sido señalada como un posible mecanismo de lesión pulmonar asociado con el vapeo. Sin embargo, los estudios han revelado que los hallazgos histológicos no son consistentes con la neumonía lipoidea exógena, sino que muestran la presencia de lípidos intracelulares finos y vacuolares, lo que sugiere una respuesta inflamatoria aguda a los lípidos inhalados (Mukhopadhyay et al., 2019) (Marrocco et al., 2022).

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 69

Figura N°1

Fisiopatología de CE en la producción de enfermedad



Nota: Los vapores del CE entran en contacto con el epitelio del tracto respiratorio alto y bajo, liberando DAMPs (moléculas de daño asociado a peligro) (A). Estos DAMPs activan el receptor TLR, lo que a su vez activa el complejo NF-κB y la transcripción de genes inflamatorios. Se liberan citocinas (IL-1β, IL-6, IL-8 y TNF-α) al espacio intersticial, atrayendo macrófagos y neutrófilos al sitio de daño (B). Estos macrófagos y neutrófilos liberan elastasa (ELA), proteinasa 3 (PR3), azurocidina 1 (AZU1) y mieloperoxidasa (AAPO), dañando la membrana basal y el tejido circundante. Esto produce más liberación de IL-8, creando retroalimentación positiva que atrae más neutrófilos y libera más sustancias dañinas. El daño al sistema mucociliar por las sustancias liberadas impide la movilización de secreciones, creando un tapón mucoso. Este tapón mucoso obstruye las vías respiratorias y dificulta la respiración (C).
Elaborado por: César Sánchez, 2024.

Además, se ha observado una variedad de cambios en los tejidos pulmonares, incluida la hiperplasia de neumocitos tipo II, el edema intersticial y la presencia de infiltrados inflamatorios crónicos, que sugieren una respuesta inmunológica compleja a los componentes del vapor de cigarrillos electrónicos (Panse et al., 2020) (Marrocco et al., 2022).

v. *Patologías pulmonares asociadas*

Previo a la epidemia de EVALI en 2019, sólo se contaba con ciertos reportes de casos de pacientes manifestando hallazgos clínicos y radiológicos característicos de enfermedades pulmonares previamente conocidas, pero en el contexto del uso de cigarrillos electrónicos (Smith et al., 2020) (Cao et al., 2020). Esta práctica se veía asociada a una gran variedad de presentaciones pulmonares, como neumonía lipoidea, hemorragia alveolar difusa, neumonitis por hipersensibilidad, y otros (Smith et al., 2020). Sin embargo, el surgimiento de EVALI como una relación directa de patología pulmonar con los aerosoles producidos por los cigarrillos electrónicos, marcaría un antes y un después en la narrativa de estos dispositivos y la salud respiratoria.

Desde su inicio, los patrones de enfermedad pulmonar relacionadas a la inhalación de aerosoles de cigarrillos electrónicos han sido diversos. Los que se han visto con mayor frecuencia son lesiones pulmonares con patrón organizado (neumonía organizada, neumonía organizada fibrinosa aguda), neumonitis por hipersensibilidad, hemorragia alveolar difusa, neumonía eosinofílica aguda, neumonía lipoidea (exógena) y otros (ver Tabla 2) (Cao et al., 2020) (Landman et al., 2019) (Lopez et al., 2022).

i. *EVALI*

Previo a la epidemia de EVALI (Lesión Pulmonar Asociada al Uso de Cigarrillos Electrónicos o Vapeo), a los pacientes vapeadores con patologías pulmonares se les daba el diagnóstico de VAPI (Enfermedad Pulmonar Asociada al Vapeo) (Asociación Americana del Pulmón). Sin embargo, la asociación entre lesión pulmonar y el uso de cigarrillos electrónicos se fortaleció entre mediados y finales de 2019, luego que en Estados Unidos se publicaran decenas de casos presentando enfermedades pulmonares (con similares hallazgos clínicos y radiográficos), todas relacionados con el uso de cigarrillos electrónicos (Cao et al., 2020). Entre julio y septiembre de 2019, usuarios

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 71

de cigarrillos electrónicos comenzaron a experimentar episodios espontáneos de insuficiencia respiratoria aguda.

Tabla N°2

Patrones de enfermedad pulmonar que se han visto mayormente asociadas al uso de cigarrillos electrónicos y vapeo

Patrones de Enfermedad Pulmonar Asociadas a Vapeo
Neumonía organizada
Neumonía organizada fibrinosa aguda
Neumonía lipoidea (exógena)
Alveolitis aguda, daño alveolar difuso, hemorragia alveolar difusa
Neumonitis por hipersensibilidad
Neumonía eosinofílica aguda
Bronquiolitis obliterante
Status asthmaticus
Bronquitis
Enfermedad granulomatosa
Neumomediastino o neumotorax
Neumonías con efusión pleural
Enfermedad pulmonar intersticial Lesión a vías respiratorias alta

Fuente: Alejandro Fábrega, 2024

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 73

En un reporte de la CDC, analizaron muestras de lavado broncoalveolar de 51 pacientes de 16 estados distintos de los Estados Unidos -todos con casos de EVALI- y los compararon con muestras de lavado broncoalveolar de pacientes sanos. El reporte identificó que el 94% de las muestras de los afectados contaban con presencia de vitamin E acetate, comparado a un 0% en las muestras de los pacientes sanos. Además, se identificó vitamin E acetate en muestras de productos de cigarrillos electrónicos analizados por la FDA y laboratorios estatales (Hamberger et al., 2020) (Asociación Americana del Pulmón). Impresionantemente, estudios indican que el uso a corto plazo del cigarrillo electrónico (semanas a meses) es suficiente para poder provocar EVALI, demostrando que no es necesario ser un usuario crónico (meses a años) de estos productos para poder verse afectado por sus consecuencias deletéreas (Tsai et al., 2020). El tratamiento para EVALI dependerá de la gravedad de la enfermedad. Inicialmente puede ser que el paciente sea administrado antibióticos y/o antivirales mientras que se descarta un posible cuadro infeccioso. Además, se pueden proporcionar corticosteroides para disminuir la inflamación en el tejido de

Tabla N°3

Reportes de Casos de EVALI durante 2019-2020 y sus principales hallazgos

Estudios sobre Presentación Clínica y Manejo de EVALI				
Título, autor y fecha	Descripción	Hallazgos	Patología:	Tratamiento:
<p>“Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury” Dazhe James Cao, Kim Aldy, et al. (2020)</p>	<p>Revisión de 3 series de reportes de casos (125 casos revisados en total)</p>	<p>Síntomas más frecuentes:</p> <p>1. Respiratorios (98%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea (86%) • Tos (80%) • Dolor torácico (49%) • Pleuritis (38%) • Espujo (33%) • Hemoptisis (11%) <p>2. Gastrointestinales (86%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas (71%) • Vómito (70%) 	<p>Signos vitales:</p> <p>+Fiebre ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) (47%)</p> <p>+Taquicardia ($>100\text{ lpm}$) (74%)</p> <p>+Taquipnea ($>20\text{ rpm}$) (75%)</p> <p>+SpO2 (respirando aire ambiente) $\geq 95\%$ (22%)</p> <p>89–94% (35%)</p> <p>$\leq 88\%$ (42%)</p> <p>*77% Hipoxemia (SpO2 capilar $<95\%$)</p>	<p>Patología:</p> <p>Lavado broncoalveolar: predominancia de neutrófilos o macrófagos, algunos casos de eosinofilia.</p>
		<p>Laboratorios:</p> <p>+Leucocitosis ($> 11,000\text{ por mm}^3$) (81%)</p> <p>+Neutrofilia ($> 80\%$ neutrófilos) (94%)</p>	<p>Tratamiento:</p> <p>+Broncoscopia (32%)</p> <p>+Antibióticos para infecciones de vía respiratoria baja (90%)</p> <p>+Glucocorticoides (91%)</p>	<p>Curso clínico:</p>

“Vaping-Related Lung Injury”
Maxwell L. Smith, et al. (2020)

Revisión de reportes de casos

<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal (43%) • Diarrea (40%) <p>3.Síntomas Constitucionales (94%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre subjetiva (79%) • Malestar (75%) • Escalofríos (50%) • Fatiga (47%) • Sudoración (42%) • Cefalea (28%) • Pérdida de peso (19%) • Mialgias (17%) 	<p>+Velocidad de eritrosedimentación > 30 mm/h (97%)</p> <p>+Na+ < 135 mmol/l (31%)</p> <p>+K+ < 3.5 mmol/l (35%)</p> <p>+Aspartato aminotransferasa (AST) y/o Alanino aminotransferata (ALT) aumentados: > 35 U/L (41%) > 105 U/L (10%)</p> <p>Imagenología:</p> <p>+Rx-tórax anormal con opacidades (94%)</p> <p>+TC-tórax anormal (100%) *Hallazgo más frecuente: “Opacidades bilaterales en patrón de vidrio esmerilado con gradiente gravedad-dependiente (con o sin afectación sub-pleural)”</p>	<p>Hospitalización (90%)</p> <p>Admisión a cuidados intensivos - UCI (54%)</p> <p>Soporte respiratorio:</p> <p>+Suplementación de O2 (82%)</p> <p>+Cánula nasal de alto flujo (47%)</p> <p>+VPPNI (30%)</p> <p>+Ventilación mecánica invasiva (22%)</p> <p>*1 caso necesitó VV-ECMO</p> <p>*1 caso necesitó trasplante de pulmón</p> <p>Desenlace:</p> <p>+Alta con suplementación de O2 (24%)</p> <p>+Re-admisión al hospital o UCI (10%)</p> <p>+Muerte (2%)</p> <p>Imagenología:</p> <p>+Lesión pulmonar aguda</p> <p>+Neumonía organizada</p> <p>+Neumonitis por hipersensibilidad no-fibrótica</p> <p>+Neumonitis eosinofílica aguda</p> <p>*Opacidades bilaterales en patrón de vidrio esmerilado (con o sin afectación sub-pleural)” (multifocales o difusas). Predilección por regiones centrales y</p>
<p>Síntomas más frecuentes:</p> <p>1.Respiratorios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea • Tos • Dolor torácico <p>2.Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Diarrea <p>3.Síntomas Constitucionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre subjetiva • Fatiga 	<p>Laboratorios:</p> <p>- velocidad de eritrosedimentación</p> <p>-proteína C reactiva</p> <p>- transaminasas</p> <p>- leucocitos</p>	

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 75

“E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach” Kalininskiy, Bach, et. All (2019)

Revisión de casos (12 casos revisados en total)

Síntomas más frecuentes:

1. Respiratorios (92%)
 - Disnea (91%)
 - Tos (82%)
 - Dolor pleurítico (55%)
 - Espujo (36%)
 - Hemoptisis (9%)
2. Gastrointestinales (92%)
 - Vómito (91%)
 - Náuseas (64%)
 - Dolor abdominal (27%)
 - Diarrea (27%)
3. Síntomas Constitucionales (100%)
 - Fiebre (83%)
 - Malestar (75%)
 - Sudoración (42%)
 - Escalofríos (25%)
 - Mialgias (17%)

- Signos vitales:**
- +Fiebre ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$) (75%)
 - +Taquicardia ($>100\text{ lpm}$) (67%)
 - +Taquipnea ($>20\text{ rpm}$) (25%)
 - +SpO2 (respirando aire ambiente) $<94\%$ (75%)

- Laboratorios:**
- +Leucocitosis ($>10,000$) (67%)
 - +PCR $>10\text{ mg/dl}$ (100%)
 - +Velocidad de eritrosedimentación $>15\text{ mm/h}$ (83%)
 - +Procalcitonina $>0.09\text{ ng/mL}$ (89%)

- Imagenología:**
- +Rx-tórax anormal con opacidades (94%)

+TC-tórax anormal (100%) *Hallazgo más frecuente: “Opacidades bilaterales en patrón de vidrio esmerilado con gradiente gravedad-dependiente (con o sin afectación sub-pleural)”

distribución cefalo-caudal variable.

- Intervenciones:**
- +Cánula nasal de alto flujo (50%)
 - +Ventilación mecánica (8%)
 - +BiPAP (8%)
 - +Cánula nasal (33%)
 - +Broncoscopia realizada (33%)
 - +Necesidad de cuidados intensivos (67%)

- Imagenología (TC-Tórax):**
- +Conservación subpleural (64%)
 - +Opacificación bilateral en vidrio esmerilado (100%)
 - +Derrames pleurales (9%)
 - +Características fibróticas (reticulación, bronquiectasias, Panal de abeja) (18%)

“Clinical presentation,

Estudio, prospectivo y

Síntomas más frecuentes:

Signos vitales:

Tratamiento:

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 76

<p><i>treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study” Blagev, Harris, et.all (2019)</i></p>	<p>observacional evaluando 60 casos de EVALI en 13 hospitales distintos</p>	<p>1.Respiratorios (98%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea (85%) • Tos (78%) • Dolor torácico (43%) • Pleuritis (35%) • Hemoptisis (12%) <p>2.Gastrointestinales (90%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas (75%) • Vómito (72%) • Dolor abdominal (47%) <p>3.Síntomas Constitucionales (88%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre subjetiva (78%) • Escalofríos (48%) • Fatiga (48%) • Cefalea (18%) • Pérdida de peso (12%) 	<p>+Fiebre (≥ 38 °C) (57%)</p> <p>+Taquicardia (>100lpm) (83%)</p> <p>+Taquipnea (>20rpm) (72%)</p> <p>+SpO2 (respirando aire ambiente)</p> <p style="padding-left: 20px;">$\geq 95\%$ (13%)</p> <p style="padding-left: 20px;">89–94% (32%)</p> <p style="padding-left: 20px;">$\leq 88\%$ (52%)</p> <p>Laboratorios:</p> <p>+Leucocitosis ($> 11,000$) (77%)</p> <p>+Velocidad de eritrosedimentación > 30 mm/h (100%)</p> <p>+Aspartato aminotransferasa (AST) y/o Alanino aminotransferata (ALT) aumentados:</p> <p style="padding-left: 20px;">> 35 U/L (35%)</p> <p style="padding-left: 20px;">> 105 U/L (14%)</p> <p>Imagenología:</p> <p>+Rx-tórax anormal (97%)</p> <p>+TC-tórax anormal (100%)</p>	<p>+Admisión al hospital (90%)</p> <p>+Admisión a UCI (55%)</p> <p>+Broncoscopia (32%)</p> <p>+Antibióticos (90%)</p> <p>+Esteroides (95%)</p> <p>+Oxígeno suplementario (88%)</p> <p>+Cánula nasal de alto flujo (47%)</p> <p>+VPPNI (28%)</p> <p>+Ventilación mecánica (17%)</p> <p>Desenlace:</p> <p>+Alta con suplementación de O2 (29%)</p> <p>+Re-admisión al hospital o UCI (10%)</p> <p>+Muerte (3%)</p>
---	---	---	---	---

<p><i>“Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin- Preliminary Report” Layden, Ghinai, et.all (2019)</i></p>	<p>Reporte de casos (53 casos)</p>	<p>Síntomas más frecuentes:</p> <p>1.Respiratorios (98%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disnea (87%) • Tos (83%) • Dolor torácico (55%) • Pleuritis (38%) • Hemoptisis (11%) <p>2.Gastrointestinales (81%)</p>	<p>Signos vitales:</p> <p>+Fiebre (≥ 38 °C) (29%)</p> <p>+Taquicardia (>100lpm) (64%)</p> <p>+Taquipnea (>20rpm) (43%)</p> <p>+SpO2 (respirando aire ambiente)</p> <p style="padding-left: 20px;">$\geq 95\%$ (31%)</p> <p style="padding-left: 20px;">89–94% (38%)</p> <p style="padding-left: 20px;">$\leq 88\%$ (31%)</p>	<p>Tratamiento:</p> <p>+Antibióticos (durante hospitalización (90%)</p> <p>+Antibióticos (ambulatorios) (45%)</p> <p>+Glucocorticoides (sistémico, oral o IV) (92%)</p>
--	------------------------------------	--	---	--

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 77

<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas (70%) • Vómito (66%) • Dolor abdominal (43%) 	<p>Laboratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> +Leucocitosis (> 11,000) (87%) +Neutrofilia (> 80% neutrófilos) (94%) +Velocidad de eritrosedimentación > 30 mm/h (93%) +Na+ < 135 mmol/l (31%) +K+ < 3.5 mmol/l (35%) +Aspartato aminotransferasa (AST) y/o Alanino aminotransferata (ALT) aumentados: <ul style="list-style-type: none"> > 35 U/L (50%) > 105 U/L (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> +Glucocorticoides IV (83%) +Mejóro con glucocorticoides sistémicos (65%) +Uso de O2 suplementario (87%) +VPPNI (36%) +Intubación y ventilación mecánica (32%) +Admisión a UCI (58%)
<p>3.Síntomas Constitucionales (100%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre subjetiva (81%) • Escalofríos (58%) • Pérdida de peso (26%) <p>Fatiga o malestar (45%)</p>	<p>Imagenología:</p> <ul style="list-style-type: none"> +Rx-tórax anormal (91%) +TC-tórax anormal (100%) +Infiltrados bilaterales identificados en Rx-tórax o TC-tórax (100%) 	<p>Desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> +Hospitalización (94%) +Ambulatorio o visita a urgencias previo a hospitalización (72%) +Muertes (2%)

Fuente: Alejandro Fábrega, 2024

proteína C reactiva (PCR), aumento de procalcitonina, aumento de Aspartato aminotransferasa (AST) y/o Alanino aminotransferata (ALT), aumento de leucocitos y neutrofilia (Smith et al., 2020) (Cao et al., 2020) (Kalininskiy et al., 2019) (Blagev et al., 2019) (Layden et al., 2019). En la imagenología, los estudios muestran radiografías de tórax (Rx-tórax) y tomografías computarizadas torácicas (TC-tórax) anormales. En esta categoría, resaltó la Rx-tórax con hallazgos de opacidades/infiltrados bilaterales difusos y la TC-tórax con opacidades bilaterales en vidrio esmerilado (con o sin afectación sub-pleural) (Smith et al., 2020) (Cao et al., 2020) (Kalininskiy et al., 2019) (Blagev et al., 2019) (Layden et al., 2019). Además, también se reportó otros posibles hallazgos congruentes a procesos patológicos como neumonía organizada,

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 78

neumonía lipóidea, neumonía eosinofílica aguda, neumonitis por hipersensibilidad, daño alveolar difuso, hemorragia alveolar difusa y más. La mayoría de los casos reportaron el uso de antibioterapia empírica acompañado de oxígeno y soporte ventilatorio (según lo requerido por el paciente). En algunos casos solo bastó con una cánula nasal mientras que otros llegaron a requerir intubación y ventilación mecánica (Smith et al., 2020) (Cao et al., 2020) (Kalininskiy et al., 2019) (Blagev et al., 2019) (Layden et al., 2019). Además, en múltiples casos complicados se vio la necesidad de utilizar corticoides sistémicos. A pesar de que muchos pacientes requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la gran mayoría fue dada de alta eventualmente (con un estrecho seguimiento con neumología); sin embargo, algunos estudios reportaron tasas de defunción del 2% a 3% (Cao et al., 2020) (Blagev et al., 2019) (Layden et al., 2019).

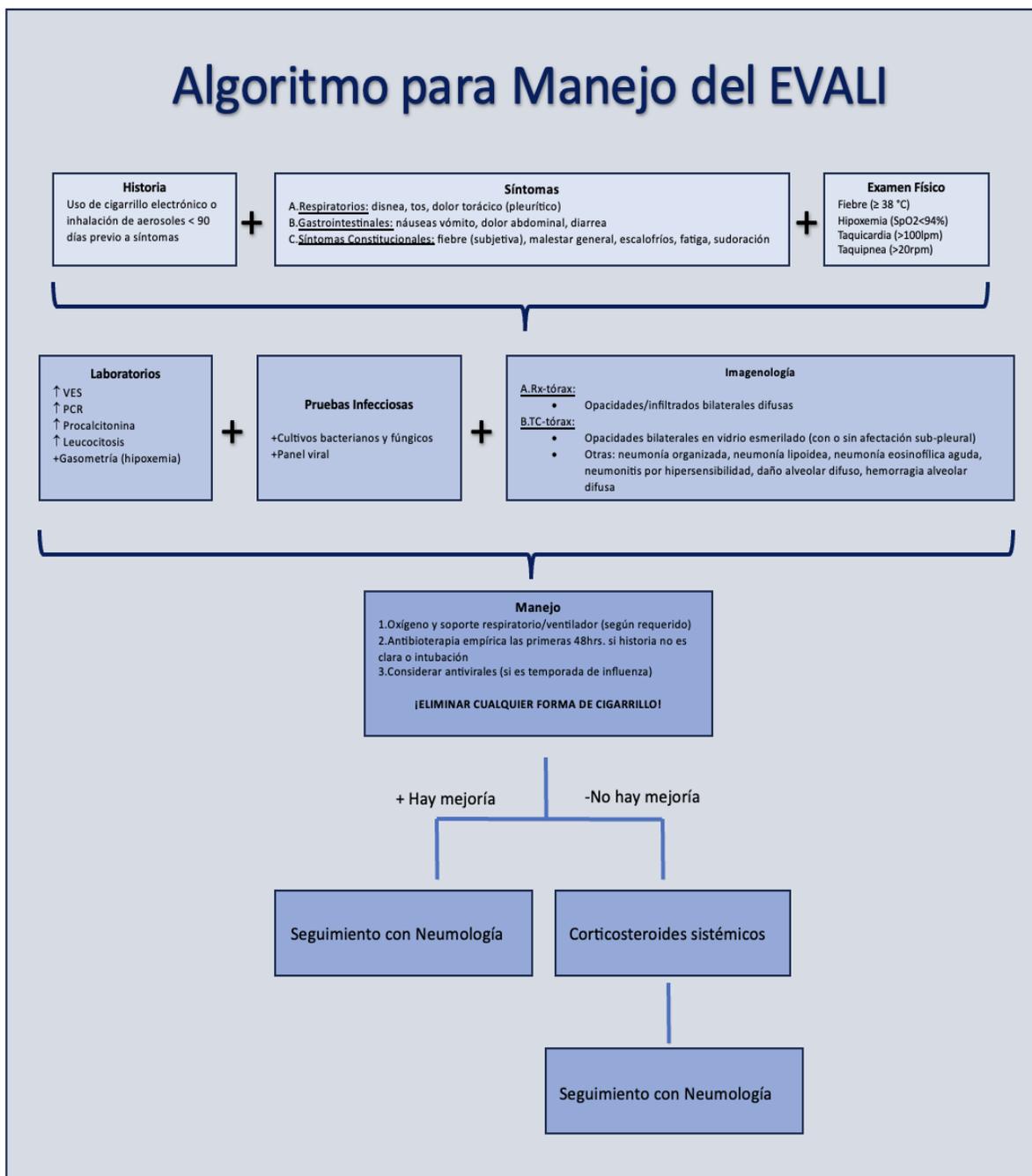
A. *Afección Cardiovascular*

El tabaquismo convencional (TC) es un factor de riesgo bien establecido para una variedad de enfermedades crónicas, incluyendo hipertensión arterial, enfermedad coronaria y cáncer (Berry et al., 2012). Además, aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas en relación directamente proporcional al índice tabáquico; a mayor consumo, mayor riesgo (Mucha et al., 2006). Los mecanismos fisiopatológicos detrás de esta asociación incluyen la progresión de la aterosclerosis, la trombosis coronaria, el vasoespasmó y las arritmias cardíacas (Prasad et al., 2009). El humo del TC contiene más de 70 agentes cancerígenos conocidos (Sociedad Americana de Cáncer, 2020), y a pesar de que el vapor de un cigarrillo electrónico o vapedor (CE) no tiene la misma composición, la mayoría de los “e-liquids” contienen nicotina, entre otras sustancias deletéreas (Khadka et al., 2021).

Algunos estudios sugieren que el fumador habitual se beneficia de un cambio hacia los cigarrillos electrónicos, debido a la mejoría en la vasodilatación mediada por flujo a mediano y largo plazo luego de abandonar el tabaquismo (Klonizakis et al., 2022) (George et al., 2019). A pesar de esto, y debido a la novedad de los CE, no hay suficiente evidencia sobre las consecuencias cardiovasculares a largo plazo del uso de CE en no fumadores. A continuación, se analiza la evidencia reciente sobre los efectos cardiovasculares conocidos del uso de estos dispositivos, resaltando tres mecanismos principales que generan afección cardiovascular: aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial y activación plaquetaria.

Figura N°2

Algoritmo para el diagnóstico clínico y manejo del EVALI



Fuente: Alejandro Fábrega, 2024

i. Cambios en la Regulación Autonómica

La actividad simpática del sistema nervioso autónomo (SNA), fisiológicamente, produce un aumento de la frecuencia y contractilidad cardíaca, la resistencia vascular periférica, y la presión arterial. Una activación crónica de los nervios simpáticos produce un desbalance en la regulación autonómica, y al haber mayor actividad simpática con una disminución del tono vagal, incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular (Oliveira et al., 2020). Los CE, que contienen nicotina, pueden desencadenar una respuesta simpática aguda al unirse a los receptores colinérgicos e inducir la liberación de catecolaminas, resultando en un aumento transitorio de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Arastoo et al., 2020) (Kennedy et al., 2019).

Gonzalez y Cooke (2021) estudiaron los efectos agudos de la nicotina sobre el SNA. Compararon la actividad simpática pre y post exposición a un CE con nicotina (marca JUUL) versus uno sin nicotina (placebo) a través de cambios en la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM) y actividad nerviosa simpática muscular (MSNA). Reportaron que el uso del CE con nicotina elevó de manera transitoria la FC y la PAM, y llevó a una supresión de la MSNA periférica medida a través de microneurografía; estos hallazgos no se observaron en el grupo placebo, señalando a la nicotina como el agente causal. Estos hallazgos son comparables con los efectos ya conocidos de los TC, que generan un aumento de la PAM con inhibición del reflejo barorreceptor por medio de la supresión de MSNA (Arastoo et al., 2020). Otros estudios recientes reportan los mismos resultados simpaticomiméticos de los CE con nicotina por medio de incrementos observados en la PA y la FC (Middlekauff, 2019) (Tatterstall et al., 2023) (Antoinewicz et al., 2019).

La evidencia sugiere que, además, la nicotina lleva a una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), vista en aquellos que utilizan CE (Tatterstall et al., 2023) y en sujetos tomando nicotina por vía oral (Guo et al., 2022). La reducción HRV es un biomarcador de desbalance de regulación autonómica y se ha reportado que una HRV anormal es un factor predictor de mayor riesgo cardiovascular (Middlekauff, 2019), estando alterado en fumadores convencionales de larga data, aquellos con enfermedad coronaria, neuropatía diabética o insuficiencia cardíaca (Guo et al., 2022).

ii. Disfunción Endotelial y Rigidez Arterial

La disfunción endotelial, caracterizada por un desequilibrio en los factores vasodilatadores y vasoconstrictores producidos por el endotelio vascular, es un precursor clave de la aterosclerosis y un marcador importante de riesgo cardiovascular (Carvajal, 2017). Esta se mide por medio de la dilatación mediada por flujo (DMF), la velocidad de la onda de pulso aórtica (VOP) y aumento del índice aórtico (IAO), que reflejan rigidez arterial (Middlekauff, 2019). Los mencionados son biomarcadores del grado de aterosclerosis en un paciente, que reflejan su riesgo de eventos vasculares (Belkin et al., 2023).

El tabaquismo convencional (TC) contribuye a la progresión de la aterosclerosis mediante tres mecanismos: 1) Disminución de la liberación de óxido nítrico, 2) Oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por radicales libres del oxígeno (ROS), 3) Y estimulación de proliferación del músculo liso endotelial por citoquinas proinflamatorias (Belkin et al., 2023). Belkin et al (2023) compararon la inflamación, disfunción endotelial y rigidez arterial producida en sujetos post-exposición a TC, CE con y sin nicotina, o JUULs, y encontraron que los CE tenían un efecto inflamatorio similar, pero de menor grado, al del TC. Encontraron que los CE con o sin nicotina aumentan el nivel de linfocitos, monocitos, e IL-6 circulante de manera significativa sobre lo basal.

En cuanto a la disfunción endotelial, se demostró que los 4 tipos de humo generaron un aumento en la VOP y IAO, indicando mayor rigidez arterial, hasta 60 minutos luego de la exposición. A pesar de presentar menores cambios comparado al TC, los CE con o sin nicotina generan inflamación y rigidez arterial post-exposición, llevando a la progresión de aterosclerosis y aumento de riesgo de eventos vasculares (Belkin et al., 2023). Los estudios de Sayegh et al. y Antoniewicz et al. demuestran resultados similares, al ver que aquellos con uso regular del CE contaban con un mayor IAO, indicando mayor rigidez arterial (Sayegh et al., 2023) y demostrando un cambio significativo en la rigidez arterial post-exposición al CE, y aún mayor en CE con nicotina (Antoniewicz et al., 2019).

iii. Activación Plaquetaria Y Trombogénesis

Además de sus efectos simpaticomiméticos, la nicotina presente en los cigarrillos electrónicos también se ha asociado con un aumento de la actividad plaquetaria y la formación de trombos, lo que aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (Khadka et al., 2021).

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 82

Recientemente, Lyytinen et al. (2023) demostraron que la exposición aguda al humo de CE con nicotina incrementó la trombogénesis dependiente de fibrina y plaquetas, y disminuyó la capacidad de dilatación en la microvasculatura. Además, Mobarrez et al. (2020) demostraron un aumento significativo de las vesículas extracelulares (VE) circulantes luego de la inhalación de CE con nicotina, lo cual no se observó post-exposición a un CE sin nicotina. Las VE son liberadas de células endoteliales y plaquetas luego de su estimulación, y un aumento de su volumen circulante se ha observado como marcador de disfunción endotelial en pacientes con stroke, síndrome coronario agudo y enfermedad vascular periférica (Mobarrez et al., 2020). A medida que aumenta la evidencia científica de los efectos cardiovasculares de los CE, podremos determinar sus efectos a largo plazo. Biondi-Zoccai et al. (2019) resumen las variables fisiológicas alteradas de la siguiente manera: “Los efectos agudos de los CE, TC y otros son diferentes en varias dimensiones de estrés oxidativo, reserva antioxidante, función plaquetaria, estadio cardiovascular y satisfacción, pero el cigarrillo convencional sigue demostrando los cambios más perjudiciales de relevancia clínica”. Los efectos agudos evidenciados y sus probables efectos a largo plazo se resumen en la Tabla N°4.

iv. Infarto Cardíaco y Pulmonar

A pesar de los cambios fisiopatológicos evidenciados, la relación causal entre los CE y eventos vasculares es inconclusa debido a la falta de evidencia de larga data (Farsalinos et al., 2019) (Zhao et al., 2022), pero estudios preliminares describen la correlación conocida entre el uso del CE con el infarto agudo de miocardio (IAM) y el infarto cerebral (stroke). Los resultados de un estudio retrospectivo de Parekh et al indican que el uso único de CE no aumenta el riesgo de stroke en adultos jóvenes, pero el uso conjunto de CE con cigarrillos convencionales conlleva mayor riesgo de stroke que el TC solo (Parekh et al., 2020).

Por el otro lado, Alzahrani (2023) concluyó que a pesar de que se requiere mayor investigación del tema, los resultados indican que el consumo de CE aumenta el riesgo de IAM y stroke en personas no fumadoras, y Ashraf et al. (2023) determinaron que el uso de CE incrementa el riesgo de IAM sobre aquellos no fumadores, y que los fumadores de tabaco tendrán aún más riesgo si además utilizan CE.

Tabla N° 4

Efectos Agudos Cardiovasculares Post-Exposición a los Aerosoles de Cigarrillos Electrónicos – Vapeadores

Efectos Cardiovasculares Agudos Evidenciados	Consecuencias Probables a Largo Plazo
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la frecuencia cardíaca • Disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, un biomarcador de riesgo cardiovascular (Gonzalez & Cooke, 2021; Oliveira et al., 2020; Arastoo et al., 2020; Kennedy et al., 2019; Middlekauff, 2019; Tatterstall et al., 2023; Antoinewicz et al., 2019; Guo et al., 2022) • Aumento de la presión arterial media • Disminución de la actividad simpática muscular periférica (Gonzalez & Cooke, 2021; Oliveira et al., 2020; Arastoo et al., 2020; Kennedy et al., 2019; Middlekauff, 2019; Tatterstall et al., 2023; Antoinewicz et al., 2019) • Aumento en la rigidez de la pared arterial (Belkin et al., 2023; Antoinewicz et al., 2019; Sayegh et al., 2023; Lyytinen et al., 2023) • Aumento en la estimulación plaquetaria y liberación de vesículas extracelulares, un biomarcador de disfunción endotelial • Aumento en la trombogénesis (Lyytinen et al., 2023; Mobarrez et al., 2020) 	<ul style="list-style-type: none"> • Desbalance de la regulación autonómica con disminución del tono vagal. • Arritmias cardíacas • Falla cardíaca • Desbalance de la regulación autonómica, disminución del tono vagal. • Hipertensión arterial • Aumento de riesgo de eventos vasculares • Rigidez arterial y disfunción endotelial que contribuyen a la progresión de la placa aterosclerótica • Hipertensión arterial • Aumento de riesgo de eventos vasculares por isquemia • Estado protrombótico • Aumento de la formación de trombos, lo cual aumenta el riesgo de eventos vasculares isquémicos por obstrucción

Fuente: Marta Estela Berguido, 2024

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 84

Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva bibliográfica de artículos científicos en buscadores y revistas científicas indexadas: PubMed, Google Scholar, Elsevier, SciELO, JAMA, New England Journal of Medicine. La revisión se basó en artículos científicos publicados a nivel global, en inglés o español, en los últimos 5 años (2019-2024). Los tipos de artículos incluidos son de tipo: estudio clínico, reporte de caso, revisión sistemática o bibliográfica, meta-análisis y actualización científica. Además, se obtuvo datos epidemiológicos e información relevante sobre el tema en Panamá por medio de los sitios web de la Organización Panamericana de la Salud, el Ministerio de Salud de Panamá y legislaciones nacionales actualizadas al 2018.

Conclusiones

El uso de cigarrillos electrónicos (CE) plantea preocupaciones sustanciales basadas en diversas evidencias recopiladas. A pesar de su origen como alternativa para adultos que buscan dejar el tabaco, el atractivo innovador y la personalización de los CE hacia una audiencia más joven han contribuido al aumento del consumo entre adolescentes, resultando en un inicio temprano del hábito de fumar.

La epidemia de EVALI en 2019 en los Estados Unidos puso de manifiesto los riesgos inmediatos para la salud pulmonar vinculados al vapeo, a pesar de la intención original de los CE de ser menos perjudiciales. Estos incidentes resaltan la necesidad de mayor investigación de los riesgos potenciales de estos dispositivos y estrategias efectivas para disminuir su popularidad.

La bibliografía demuestra que el uso del CE ha sido vinculado a lesión pulmonar, disminución de la capacidad inmunológica, y efectos cardiovasculares agudos. La nicotina, anteriormente percibida como segura para el consumo humano, demostró consecuencias puntuales sobre el sistema nervioso autónomo, la disfunción endotelial y el sistema respiratorio, asociadas a la inhalación por CE. Es útil considerar los efectos del calentamiento en los componentes del CE, aunque no haya proceso de combustión en ellos, ya que se ha evidenciado que los componentes del PG y GV calentados generan compuestos con potencial cardiotóxico, carcinogénico y lesión a la vía aérea. Los saborizantes, los cuales carecen de regulación, también poseen potencial

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 85

citotóxico y son responsables de patologías ya conocidas como la bronquiolitis obliterante. Al ser un medio de atracción hacia el uso de CE para la juventud, requieren de mayor investigación.

La evidencia demuestra que los pulmones y el endotelio vascular sufren cambios fisiológicos en respuesta a la exposición de aerosoles de los CE. Si bien ya se conocen numerosos efectos, aún falta mucho por descubrir. Debido a su relativo corto tiempo en el mercado, hay poca evidencia sobre consecuencias pulmonares y cardiovasculares crónicas por la inhalación de estos aerosoles. Debido al conocido mecanismo fisiopatológico de los cambios pulmonares, se sospecha que podrán predisponer a la aparición de enfermedades como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema y otras. La bibliografía ya ha reportado algunos hallazgos, como casos de exacerbación de asma y bronquitis crónica en adolescentes fumadores de CE (Cao et al., 2020). De la misma manera, sus efectos moleculares a nivel endotelial podrían predisponer a mayor riesgo cardiovascular a través del estrés oxidativo, la progresión de la aterosclerosis y la rigidez arterial. Sin embargo, el desarrollo de enfermedades crónicas dependerá de cómo se combinen los cambios fisiológicos pulmonares y vasculares con factores ambientales y genéticos propios de cada individuo (Tsai et al., 2020). Debido a que los efectos del vapeo pueden tardar décadas en manifestarse por completo, se requieren estudios longitudinales y un trabajo prospectivo continuo para poder comprender a mayor escala el impacto de esta actividad en la salud cardiopulmonar (Jonas, 2022).

Recomendaciones

En un estudio realizado por Palmer et al. (2022) evalúa la urgencia de nuevas investigaciones de tratamientos para renunciar a los CE. Según el estudio titulado "Urgent Need for Novel Investigations of Treatments to Quit E-cigarettes", los jóvenes encuentran motivación para dejar los CE por preocupaciones de la salud. Campañas de moralización y contenidos de intervención a través de redes sociales, informando a los jóvenes sobre los riesgos de la salud asociados a "vapear", pueden representar un medio de incentivos para abandonar el hábito y/o prevenirlo en adolescentes y jóvenes que no han probado el producto.

El beneficio de este es poder dirigirse a una gran cantidad de personas sin limitaciones geográficas (Lyu et al., 2022). El contenido debe ser adaptado al contexto de la vida y experiencias adolescentes y jóvenes adultos. Ofrecer referencias a servicios de apoyo es clave en personas que

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 86

quieran abandonar para tener el apoyo necesario para poder sostener la abstinencia (ECO TV Panama, 2023).

Panamá cuenta con 56 clínicas de cesación de tabaco gratis, las cuales están distribuidas por cada provincia del país. Para obtener información sobre estas, contactar al centro de atención ciudadana por medio del número telefónico 311, correo (info@311.gob.pa), y otros medios como redes sociales encontradas en su sitio web (<https://aig.gob.pa/311panama/>). El Ministerio de Salud de Panamá ha implementado el Sistema de Vigilancia para el Control de Tabaco (SISVISCTA), el cual es un sitio web que facilita la gestión del control de tabaco, contiene el listado de estas clínicas en su sitio web (<https://www.panamalibredetabaco.com/clinicas-de-cesacion-en-panama>). Adaptando estas clínicas a las necesidades de los jóvenes y adolescentes puede aumentar la tasa de cesación de los CE. A pesar de que la ley panameña prohíbe el comercio de cigarrillos electrónicos, el contrabando de CE está aumentando en el país (Furman et al., 2019), por lo cual el abordaje debe basarse en la campaña, la moralización y la intervención.

Referencias

- Aherrera, A., Olmedo, P., Grau-Perez, M., Tanda, S., Goessler, W., Jarmul, S., Chen, R., Cohen, J. E., Rule, A. M., & Navas-Acien, A. (2017). The association of e-cigarette use with exposure to nickel and chromium: A preliminary study of non-invasive biomarkers. *Environmental Research*, 159, 313-320. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.014>
- Alzahrani, T. (2023). Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. *Cureus*, 15(11), e48402. <https://doi.org/10.7759/cureus.48402>
- American Cancer Society. (2020, October 28). *Harmful Chemicals in Tobacco Products* / American Cancer Society. [Www.cancer.org. https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/carcinogens-found-in-tobacco-products.html#:~:text=Tobacco%20smoke%20is%20made%20up](https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/tobacco/carcinogens-found-in-tobacco-products.html#:~:text=Tobacco%20smoke%20is%20made%20up)
- American Lung Association. (n.d.). *Lung Health & Diseases* / American Lung Association. [Www.lung.org. https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/evali](https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/evali)

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 87

- Antoniewicz, L., Brynedal, A., Hedman, L., Lundbäck, M., & Bosson, J. A. (2019). Acute Effects of Electronic Cigarette Inhalation on the Vasculature and the Conducting Airways. *Cardiovascular Toxicology*, 19(5), 441–450. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09516-x>
- Arastoo, S., Haptonstall, K. P., Choroomi, Y., Moheimani, R., Nguyen, K., Tran, E., Gornbein, J., & Middlekauff, H. R. (2020). Acute and chronic sympathomimetic effects of e-cigarette and tobacco cigarette smoking: role of nicotine and non-nicotine constituents. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 319(2), H262–H270. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00192.2020>
- Ashraf, M. T., Shaikh, A., Khan, M. K. S., Uddin, N., Kashif, M. A. B., Rizvi, S. H. A., Khalid, H., Sam, S. J., & Sohail, A. (2023). Association between e-cigarette use and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *The Egyptian Heart Journal: (EHJ): Official Bulletin of the Egyptian Society of Cardiology*, 75(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00426-6>
- Auschwitz E, Almeda J, Andl CD. Mechanisms of E-cigarette vape-induced epithelial cell damage. *Cells* [Internet]. 2023;12(21):2552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12212552>
- Azimi, P., Keshavarz, Z., Lahaie Luna, M., Cedeno Laurent, J. G., Vallarino, J., Christiani, D. C., & Allen, J. G. (2021). An unrecognized hazard in e-cigarette vapor: Preliminary quantification of methylglyoxal formation from propylene glycol in e-cigarettes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 385
- Bahl, V., Lin, S., Xu, N., Davis, B., Wang, Y. H., & Talbot, P. (2012). Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology*, 34(4), 529–537. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.08.001>
- Belkin, S., Benthien, J., Axt, P. N., Mohr, T., Mortensen, K., Weckmann, M., Drömann, D., & Franzen, K. F. (2023). Impact of heated tobacco products, E-cigarettes, and cigarettes on inflammation and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9432. <https://doi.org/10.3390/ijms24119432>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 88

- Bernhard, D., Csordas, A., Henderson, B., Rossmann, A., Kind, M., & Wick, G. (2005). Cigarette smoke metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules. *FASEB Journal*, 19(9), 1096–1107. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3192com>
- Berry, J. D., Dyer, A., Cai, X., Garside, D. B., Ning, H., Thomas, A., Greenland, P., Van Horn, L., Tracy, R. P., & Lloyd-Jones, D. M. (2012). Lifetime Risks of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 366(4), 321–329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1012848>
- Biondi-Zoccai, G., Sciarretta, S., Bullen, C., Nocella, C., Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A. G. M., De Falco, E., Chimenti, I., Cammisotto, V., Valenti, V., Coluzzi, F., Cavarretta, E., Carrizzo, A., Prati, F., Carnevale, R., & Frati, G. (2019). Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES) 2 Randomized Trial. *Journal of the American Heart Association*, 8(6). <https://doi.org/10.1161/jaha.118.010455>
- Blagev, D. P., Harris, D., Dunn, A. C., Guidry, D. W., Grissom, C. K., & Lanspa, M. J. (2019b). Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *The Lancet*, 394(10214). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32679-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32679-0)
- Cao, D. J., Aldy, K., Hsu, S., McGetrick, M., Verbeck, G., De Silva, I., & Feng, S. (2020). Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *Journal of Medical Toxicology*, 16(3), 295–310. <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00772-w>
- Carrasco, J. R., Vázquez, H. O.-0003-3352-2860 L. C. L., Fajardo-Rodríguez, H. O.-0002-7420-0545 L. M., & Rondón-Carrasco, H. O.-0003-4744-6045 L. R. (s/f). EFECTO SOBRE LA SALUD DE LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS. 2021, <https://www.eumed.net/uploads/articulos/29acad3a9a4b2f354458dd464bc4fa5e.pdf>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 89

Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 90–100.

[https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090#:~:text=La%20disfunci%C3%B3n%20endotelial%20\(DE\)%20comprende](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090#:~:text=La%20disfunci%C3%B3n%20endotelial%20(DE)%20comprende)

Chen, E. Y., Sun, A., Chen, C. S., Mintz, A. J., & Chin, W. C. (2014). Nicotine alters mucin rheological properties. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 307(2), L149–L157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00396.2012>

Consequences, I. (s/f). Consumo del cigarro electrónico en adolescentes y sus consecuencias Ugto.mx. 2024, de

<http://repositorio.ugto.mx/bitstream/20.500.12059/9810/1/229Consumo%20del%20cigarrillo%20electr%C3%B3nico%20en%20adolescentes%20y%20sus%20consecuencias.pdf>

Control del tabaco. (s/f). Paho.org. 2024 <https://www.paho.org/es/temas/control-tabaco>

De Jbde, D. 13. (s/f). REPÚBLICA DE PANAMÁ MINISTERIO DE SALUD. Corprensa.com. 2024, de [https://cdn.corprensa.com/la-prensa/uploads/2023/09/25/decreto_ejecutivo_no_34_de_13_de_julio_de_2023_-_reglamenta_ley_315_de_30_de_junio_de_2022_prohibe_uso_importacion_de_cigarrillos_electronicos_-_normativa%20\(1\).pdf](https://cdn.corprensa.com/la-prensa/uploads/2023/09/25/decreto_ejecutivo_no_34_de_13_de_julio_de_2023_-_reglamenta_ley_315_de_30_de_junio_de_2022_prohibe_uso_importacion_de_cigarrillos_electronicos_-_normativa%20(1).pdf)

[https://cdn.corprensa.com/la-prensa/uploads/2023/09/25/decreto_ejecutivo_no_34_de_13_de_julio_de_2023_-_reglamenta_ley_315_de_30_de_junio_de_2022_prohibe_uso_importacion_de_cigarrillos_electronicos_-_normativa%20\(1\).pdf](https://cdn.corprensa.com/la-prensa/uploads/2023/09/25/decreto_ejecutivo_no_34_de_13_de_julio_de_2023_-_reglamenta_ley_315_de_30_de_junio_de_2022_prohibe_uso_importacion_de_cigarrillos_electronicos_-_normativa%20(1).pdf)

Ecotvpanama. (2023). Panamá aumenta el contrabando de cigarrillos electrónicos. <https://www.ecotvpanama.com/nacionales/panama-aumenta-el-contrabando-cigarrillos-electronicos-n5891127>

Eltorai AEM, Choi AR, Eltorai AS. Impact of electronic cigarettes on various organ systems. *Respir Care* [Internet]. 2019;64(3):328–36. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4187/respcare.06300>

Esteban-Lopez, M., Perry, M. D., Garbinski, L. D., Manevski, M., Andre, M., Ceyhan, Y., Caobi, A., Paul, P., Lau, L. S., Ramelow, J., Owens, F., Souchak, J., Ales, E., & El-Hage, N.

- (2022b). Health effects and known pathology associated with the use of E-cigarettes. *Toxicology Reports*, 9, 1357–1368. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.006>
- Evans-Polce, R. J., Patrick, M. E., Lanza, S. T., Miech, R. A., O'Malley, P. M., & Johnston, L. D. (2018). Reasons for vaping among U.S. 12th graders. *Journal of Adolescent Health*, 62(4), 457–462. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2017.10.009>
- Farsalinos, K. E., Polosa, R., Cibella, F., & Niaura, R. (2019). Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 10, 204062231987774. <https://doi.org/10.1177/2040622319877741>
- Fathima, S., & Zhang, H. (2020). Histologic patterns of lung injury in patients using e-cigarettes. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 33(4), 619–620. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1775052>
- Fetterman, J. L., Weisbrod, R. M., Feng, B., Bastin, R., Tuttle, S. T., Holbrook, M., Baker, G., Robertson, R. M., Conklin, D. J., Bhatnagar, A., & Hamburg, N. M. (2018). Flavorings in tobacco products induce endothelial cell dysfunction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(7), 1607–1615. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311156>
- Forder, A., Zhuang, R., Souza, V. G. P., Brockley, L. J., Pewarchuk, M. E., Telkar, N., Stewart, G. L., Benard, K., Marshall, E. A., Reis, P. P., & Lam, W. L. (2023). Mechanisms contributing to the comorbidity of COPD and lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24032859>
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* [Internet]. 2019;25(12):1822–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- Garcia-Arcos, I., Geraghty, P., Baumlin, N., Campos, M., Dabo, A. J., Jundi, B., Cummins, N., Eden, E., Grosche, A., Salathe, M., et al. (2016). Chronic electronic cigarette exposure in mice induces features of COPD in a nicotine-dependent manner. *Thorax*, 71, 1119–1129. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208039>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 91

George, J., Hussain, M., Vadiveloo, T., Ireland, S., Hopkinson, P., Struthers, A. D., Donnan, P. T., Khan, F., & Lang, C. C. (2019). Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(25), 3112–3120. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.067>

Gómez Cerezo, J. F., López Paz, J. E., & Fernández Pardo, J. (2022). Actualización sobre las nuevas formas de consumo de tabaco. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 34(6), 330–338. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2022.03.004>

Gonzalez, J. E., & Cooke, W. H. (2021). Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 320(1), H248–H255. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00448.2020>

Guo, Q., Wang, J., Liu, H., Wu, D., & Liao, S. (2022). Nicotine Ingestion Reduces Heart Rate Variability in Young Healthy Adults. *BioMed Research International*, 2022, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/4286621>

Hamberger, E. S., & Halpern-Felsher, B. (2020). Vaping in adolescents: epidemiology and respiratory harm. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(3), 378–383. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000896>

Herman, M., & Tarran, R. (2020). E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *The Journal of Physiology*, 598(22), 5063–5071. <https://doi.org/10.1113/JP278388>

Hill, D. B., Button, B., Rubinstein, M., & Boucher, R. C. (2022). Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiological Reviews*, 102(4), 1757–1836. <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2021>

Jiang, Y., Dai, A., Zhou, Y., et al. (2014). Nicotine elevated intracellular Ca²⁺(+) in rat airway smooth muscle cells via activating and up-regulating alpha7-nicotinic acetylcholine receptor. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 33, 389–401. <https://doi.org/10.1159/000356678>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 92

- Jonas, A. (2022). Impact of vaping on respiratory health. *BMJ*, 378(378), e065997. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065997>
- Kalininskiy, A., Bach, C. T., Nacca, N. E., Ginsberg, G., Marraffa, J., Navarette, K. A., McGraw, M. D., & Croft, D. P. (2019). E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(12). [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30415-1)
- Kaur, S., Bansal, Y., Kumar, R., & Bansal, G. (2020). A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(5), 115327. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115327>
- Kennedy, C. D., van Schalkwyk, M. C. I., McKee, M., & Pisinger, C. (2019). The cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review of experimental studies. *Preventive Medicine*, 127, 105770. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105770>
- Khadka, S., Awasthi, M., Lamichhane, R. R., Ojha, C., Mamudu, H. M., Lavie, C. J., Daggubati, R., & Paul, T. K. (2021). The Cardiovascular Effects of Electronic Cigarettes. *Current Cardiology Reports*, 23(5), 40. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>
- Klonizakis, M., Gumber, A., McIntosh, E., & Brose, L. S. (2022). Medium- and longer-term cardiovascular effects of e-cigarettes in adults making a stop-smoking attempt: a randomized controlled trial. *BMC Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02451-9>
- Komura, M., Sato, T., Yoshikawa, H., Nitta, N. A., Suzuki, Y., Koike, K., Kodama, Y., Seyama, K., & Takahashi, K. (2022). Propylene glycol, a component of electronic cigarette liquid, damages epithelial cells in human small airways. *Respiratory Research*, 23(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02142-2>
- Kuntic, M., Oelze, M., Steven, S., Kröller-Schön, S., Stamm, P., Kalinovic, S., Frenis, K., Vujacic-Mirski, K., Bayo Jimenez, M. T., Kvandova, M., Filippou, K., Al Zuabi, A., Brückl, V., Hahad, O., Daub, S., Varveri, F., Gori, T., Huesmann, R., ... Münzel, T. (2020). Short-term e-cigarette vapour exposure causes vascular oxidative stress and dysfunction: Evidence for

- a close connection to brain damage and a key role of the phagocytic NADPH oxidase (NOX-2). *European Heart Journal*, 41(26), 2472–2483. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz772>
- Landman, S. T., Dhaliwal, I., Mackenzie, C. A., Martinu, T., Steele, A., & Bosma, K. J. (2019). Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *Canadian Medical Association Journal*, 191(48), E1321–E1331. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191402>
- Layden, J. E., Ghinai, I., Pray, I., Kimball, A., Layer, M., Tenforde, M., Navon, L., Hoots, B., Salvatore, P. P., Elderbrook, M., Haupt, T., Kanne, J., Patel, M. T., Saathoff-Huber, L., King, B. A., Schier, J. G., Mikosz, C. A., & Meiman, J. (2019). Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 382(10). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911614>
- Lee, H. W., Park, S. H., Weng, M. W., et al. (2018). E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(7), E1560-E1569. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718185115>
- Lee, W. H., Ong, S. G., Zhou, Y., Tian, L., Bae, H. R., Baker, N., Whitlatch, A., Mohammadi, L., Guo, H., Nadeau, K. C., Springer, M. L., Schick, S. F., Bhatnagar, A., & Wu, J. C. (2019). Modeling cardiovascular risks of e-cigarettes with human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(21), 2722–2737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.476>
- Llambí, L., Rodríguez, D., Parodi, C., & Soto, E. (2020). Cigarrillo electrónico y otros sistemas electrónicos de liberación de nicotina: revisión de evidencias sobre un tema controversial. *La Revista medica del Uruguay*, 36(1). <https://doi.org/10.29193/rmu.36.1.7>
- Lyu, J. C., Olson, S. S., Ramo, D. E., & Ling, P. M. (2022). Delivering vaping cessation interventions to adolescents and young adults on Instagram: Protocol for a randomized

- controlled trial. *BMC Public Health*, 22(1), 2311. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14606-7>
- Lyytinen, G., Brynedal, A., Anesäter, E., Antoniewicz, L., Blomberg, A., Wallén, H., Bosson, J. A., Hedman, L., Mobarrez, F., Tehrani, S., & Lundbäck, M. (2023). Electronic Cigarette Vaping with Nicotine Causes Increased Thrombogenicity and Impaired Microvascular Function in Healthy Volunteers: A Randomised Clinical Trial. *Cardiovascular Toxicology*, 23(7-8), 255–264. <https://doi.org/10.1007/s12012-023-09802-9>
- Maffit, S. K., Sellitto, A. D., Al-Dadah, A. S., Schuessler, R. B., Damiano, R. J., Jr, & Lawton, J. S. (2012). Diazoxide maintains human myocyte volume homeostasis during stress. *Journal of the American Heart Association*, 1(2). <https://doi.org/10.1161/jaha.112.000778>
- Mandal, A., MD. (n.d.). Nicotine and Oxidative Stress. In Robertson, S., B.Sc. (Ed.), *News-Medical*. 2024, from <https://www.news-medical.net/health/Nicotine-and-Oxidative-Stress.aspx>
- Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019). Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*, 50(4), 778–795. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.012>
- Marrocco, A., Singh, D., Christiani, D. C., & Demokritou, P. (2022). E-cigarette vaping associated acute lung injury (EVALI): state of science and future research needs. *Critical Reviews in Toxicology*, 52(3), 188–220. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082918>
- Martin-Cantera, C., Fernández, J. L., & Villalbi, y. J. R. (s/f). CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS. *Core.ac.uk*. 2024, de <https://core.ac.uk/download/pdf/347139273.pdf>
- Mattingly, D. T., & Hart, J. L. (2024). Trends in current electronic cigarette use among youths by age, sex, and race and ethnicity. *JAMA Network Open*, 7(2), e2354872. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.54872>
- Middlekauff, H. R. (2019). Cardiovascular impact of electronic-cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(3). <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.04.006>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 95

Miyashita, L., & Foley, G. (2020). E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence. *The Journal of Physiology*, 598(22), 5027–5038. <https://doi.org/10.1113/jp279526>

Mobarrez, F., Antoniewicz, L., Hedman, L., Bosson, J. A., & Lundbäck, M. (2020). Electronic cigarettes containing nicotine increase endothelial and platelet derived extracellular vesicles in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 301, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.010>

Mucha, L., Stephenson, J., Morandi, N., & Dirani, R. (2006). Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. *Gender Medicine*, 3(4), 279–291. [https://doi.org/10.1016/s1550-8579\(06\)80216-0](https://doi.org/10.1016/s1550-8579(06)80216-0)

Mukhopadhyay, S., Mehrad, M., Dammert, P., Arrossi, A. V., Sarda, R., Brenner, D. S., Maldonado, F., Choi, H., & Ghobrial, M. (2019). Lung biopsy findings in severe pulmonary illness associated with E-cigarette use (vaping). *American Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz182>

Oliveira, C., Silveira, E. A., Rosa, L., Santos, A., Rodrigues, A. P., Mendonça, C., Silva, L., Gentil, P., & Rebelo, A. C. (2020). Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. *Journal of Obesity*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/7185249>

Palmer, A. M., Price, S. N., Foster, M. G., Sanford, B. T., Fucito, L. M., & Toll, B. A. (2022). Urgent Need for Novel Investigations of Treatments to Quit E-cigarettes: Findings from a Systematic Review. *Cancer Prevention Research (Philadelphia)*, 15(9), 569-580.

Panamá, T. (2023, septiembre 28). Vapeo, moda peligrosa. Tvn Panamá. https://www.tvn-2.com/contenido-exclusivo/vapeo-moda-peligrosa-cigarrillos-electronicos_1_2081260.html

Panse, P. M., Feller, F. F., Butt, Y. M., Smith, M. L., Larsen, B. T., Tazelaar, H. D., Harvin, H. J., & Gotway, M. B. (2020). Radiologic and pathologic correlation in EVALI. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 215(5), 1057–1064. <https://doi.org/10.2214/ajr.20.22836>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 96

- Parekh, T., Pemmasani, S., & Desai, R. (2020). Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 58(3). <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2019.10.008>
- Park J-A, Crotty Alexander LE, Christiani DC. Vaping and lung inflammation and injury. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2022;84(1):611–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-061121-040014>
- Perez, C. M., Hazari, M. S., Ledbetter, A. D., Haykal-Coates, N., Carll, A. P., Cascio, W. E., Winsett, D. W., Costa, D. L., & Farraj, A. K. (2015). Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhalation Toxicology*, 27(1), 54–63. <https://doi.org/10.3109/08958378.2014.984881>
- Prasad, D. S., Kabir, Z., Dash, A. K., & Das, B. C. (2009). Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco. *Indian Journal of Medical Sciences*, 63(11), 520–533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075556/>
- Ruszkiewicz, J. A., Zhang, Z., Gonçalves, F. M., Tizabi, Y., Zelikoff, J. T., & Aschner, M. (2020). Neurotoxicity of e-cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 138, 111245. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111245>
- Sayegh, A., Faroze, F., Paton, J., & Fisher, J. (2023). Arterial stiffness and peripheral chemoreflex responsiveness in electronic cigarette users. *Physiology*, 38(S1). <https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.s1.5734086>
- Seiler-Ramadas R, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2021;133(19–20):1020–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-020-01711-z>
- Shao, B., Fu, X., McDonald, T. O., Green, P. S., Uchida, K., O'Brien, K. D., Oram, J. F., & Heinecke, J. W. (2005). Acrolein impairs ATP binding cassette transporter A1-dependent cholesterol export from cells through site-specific modification of apolipoprotein A-I.

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 97

- Journal of Biological Chemistry, 280(43), 36386–36396.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M508169200>
- Sithu, S. D., Srivastava, S., Siddiqui, M. A., Vladykovskaya, E., Riggs, D. W., Conklin, D. J., Haberzettl, P., O'Toole, T. E., Bhatnagar, A., & D'Souza, S. E. (2010). Exposure to acrolein by inhalation causes platelet activation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248(2), 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.07.013>
- Smith, M. L., Gotway, M. B., Crotty Alexander, L. E., & Hariri, L. P. (2020). Vaping-related lung injury. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 478(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02943-0>
- Stefaniak, A. B., LeBouf, R. F., Ranpara, A. C., & Leonard, S. S. (2021). Toxicology of flavoring- and cannabis-containing e-liquids used in electronic delivery systems. *Pharmacology & Therapeutics*, 224, 107838. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107838>
- Subedi, L., Lee, S. E., Madiha, S., Gaire, B. P., Jin, M., Yumnam, S., & Kim, S. Y. (2020). Phytochemicals against TNF α -mediated neuroinflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 764. <https://doi.org/10.3390/ijms21030764>
- Takeshita, D., Nakajima-Takenaka, C., Shimizu, J., Hattori, H., Nakashima, T., Kikuta, A., Matsuyoshi, H., & Takaki, M. (2009). Effects of formaldehyde on the cardiovascular system in in situ rat hearts. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 105(4), 271–280. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00442.x>
- Tattersall, M. C., Hughey, C. M., Piasecki, T. M., Korcarz, C. E., Hansen, K. M., Ott, N. R., Sandbo, N., Fiore, M. C., Baker, T. B., & Stein, J. H. (2023). Cardiovascular and Pulmonary Responses to Acute Use of Electronic Nicotine Delivery Systems and Combustible Cigarettes in Chronic Users. *CHEST, Thoracic Oncology*, 164(3). <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.047>
- Tsai, M., Byun, M. K., Shin, J., & Crotty Alexander, L. E. (2020). Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. *The Journal of Physiology*, 598(22). <https://doi.org/10.1113/jp279754>

El cigarrillo electrónico: componentes tóxicos y efectos cardiopulmonares de la inhalación de sus aerosoles: revisión bibliográfica de 2019-2024 98

- Villarreal, F. J., Hong, D., & Omens, J. (1999, March 1). Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 276(3), H1103-H1106. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.3.H1103>
- Vilotić, A., Nacka-Aleksić, M., Pirković, A., Bojić-Trbojević, Ž., Dekanski, D., & Jovanović Krivokuća, M. (2022). IL-6 and IL-8: An overview of their roles in healthy and pathological pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>
- Williams, M., Villarreal, A., Bozhilov, K., Lin, S., & Talbot, P. (2013). Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PloS One*, 8(3), e57987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057987>
- Wu, Q., Jiang, D., Minor, M., & Chu, H. W. (2014). Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One*, 9, e108342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108342>
- Xu, Y., Li, H., Bajrami, B., et al. (2013). Cigarette smoke (CS) and nicotine delay neutrophil spontaneous death via suppressing production of diphosphoinositol pentakisphosphate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 7726–7731. <https://doi.org/10.1073/pnas.1302906110>
- Zhao, K., Li, J., Zhou, P., Xu, L., & Yang, M. (2022). Is electronic cigarette use a risk factor for stroke? A systematic review and meta-analysis. *Tobacco Induced Diseases*, 20, 101. <https://doi.org/10.18332/tid/154364>
- Zhu, S. H., et al. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: Implications for product regulation. *Tob Control*, 23(suppl 3), iii3–9. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051670>