Artículo de Revisión

Análisis del potencial genotóxico y carcinógeno asociado a los cigarrillos electrónicos

Genotoxic and carcinogenic potential associated with electronic cigarettes

Isaac Armendáriz-Castillo¹, Santiago Guerrero¹, Antonella Vera-Guapi¹, Tiffany Cevallos-Vilatuña¹, Jennyfer M. García-Cárdenas¹, Patricia Guevara-Ramírez¹, Andrés López-Cortés¹, Andy Pérez-Villa¹, Verónica Yumiceba¹, Ana K. Zambrano¹, Paola E. Leone¹, César Paz-y-Miño¹.

¹ Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, 170147, Ecuador.

*cesar.pazymino@ute.edu.ec

Doi: <https://doi.org/10.26807/remcb.v41i1.835>

Recibido 23-07-2019; Aceptado 15-05-2020

RESUMEN.- Diferentes estudios que comparan riesgos a la salud asociados a los usos de cigarrillos electrónicos y convencionales, se enfocan principalmente en compuesto químicos en común entre ambos sistemas. Por lo tanto, realizamos una revisión de compuestos químicos exclusivos de cigarrillos electrónicos. Los criterios de selección incluyeron artículos que reporten composición química y riesgos asociados a la salud, sin conflictos de interés. Todos los compuestos químicos fueron clasificados según el código del “Chemical Abstracts Service” para sustancias químicas. Un total de 57 compuestos fueron identificados en cigarrillos electrónicos. Para analizar los efectos carcinogénicos, un set de genes, previamente reportados como desregulados en el epitelio oral de usuarios de cigarrillos electrónicos, fueron genómicamente analizados en 32 estudios del “PanCancer Atlas”. Los riesgos a la salud más importantes incluyen: irritación de tracto respiratorio, ojos y piel con un 50% de incidencia. Los tipos de cáncer con mayor riesgo identificados fueron: ovario, útero, vejiga, pulmón, esófago y estómago. A pesar de ser considerados como menos dañinos que los cigarrillos convencionales, el uso de cigarrillos electrónicos no es recomendado para ningún usuario, debido a falta de evidencia experimental.

PALABRAS CLAVE: cigarrillos, electrónicos, genotóxicos, carcinógeno.

ABSTRACT.- Many studies, comparing the health associated risks of electronic cigarettes with conventional cigarettes, focus mainly on the common chemical compounds found between them. We therefore reviewed chemical compounds found exclusively in electronic cigarettes and describe their genotoxic and carcinogenic effects. The eligibility criteria included articles related exclusively to conventional and electronic cigarettes chemical composition. Articles which reported to be financed from cigarettes industries were excluded. Chemical compounds reported in the selected studies from conventional and electronic cigarettes were tabulated using the Chemical Abstracts Service registry number for chemical substances information. A total of 57 chemical compounds were exclusively reported to be present in electronic cigarettes. To further analyze e-cigarette carcinogenic effects, a gene set, previously reported to be deregulated in the oral epithelium of e-cigarettes users, was genomically analyzed in 32 PanCancer Atlas Studies. The crucial health risks identified were: eye, skin and respiratory tract irritation, with almost 50% of incidence. The main cancer risks associated with e-cigarettes were: ovarian, uterine, bladder, lung, esophageal and stomach carcinomas and adenocarcinomas. Despite being considered as less harmful for human health, the use of these devices is not recommended for first time users and it is considered hazardous for dual users.

KEY WORDS: electronics, cigarettes, genotoxic, carcinogenic

¿QUÉ SON LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS?

Los cigarrillos electrónicos están disponibles comercialmente hace una década (Pisinger y Døssing 2014). Consisten de un atomizador dependiente de batería el cual calienta una esencia con o sin nicotina y lo convierte en vapor de agua (Pisinger y Døssing 2014). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud el número de estudiantes de colegios y universidades que usan estos dispositivos ha aumentado en un 80% en el último año (Editorial 2019).

¿HAY ESTUDIOS DEDICADOS A ENTENDER LOS RIESGOS DE LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS?

Diferentes estudios a escala global han analizado los riesgos asociados a los compuestos químicos encontrados en cigarrillos electrónicos y convencionales (Glantz 2014). Sin embargo, 34% de estos estudios presentan conflictos de interés, relacionados específicamente a ser financiados por empresas productoras de cigarrillos electrónicos o convencionales (Pisinger 2015).

A pesar del incremento del uso de estos dispositivos, ningún estudio ha analizado los riesgos asociados con los compuestos químicos que son exclusivos de los cigarrillos electrónicos.

EFFECTOS GENOTÓXICOS DE LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

La investigación en los efectos genotóxicos y carcinógenos de los cigarrillos electrónicos se ha enfocado principalmente en la composición de las esencias y el calentamiento del atomizador (Pisinger 2015). Actualmente, se conoce que la mayoría de esencias están compuestas de: glicol, nicotina, material particulado, metales, hidrocarburos aromáticos poli cíclicos (HAPs), nitrosaminas específicas del tabaco (NETs), carbonilos, compuestos orgánicos volátiles (COVs) y fenoles (Pisinger 2015).

A la fecha, pocos estudios sin conflictos de interés han asociado las esencias y el vapor de los cigarrillos electrónicos con los siguientes efectos a la salud: genotóxicos y citotóxicos a las células humanas (Bahl et al. 2012; Williams et al. 2013), carcinogénicos (Kim y Shin 2013), problemas cardiovasculares (Tsikrika et al., 2014) y defectos pulmonares (Vardavas et al. 2012). Adicionalmente, muchos estudios utilizan como referencia al cigarrillo convencional para estudiar los efectos asociados de los cigarrillos electrónicos

(Pisinger y Døssing 2014). Recientemente, usando secuenciación de ARN mensajero (ARNm) del epitelio oral de usuarios de cigarrillos electrónicos, se publicó una lista de genes desregulados en estos usuarios (Tommasi et al. 2019).

INVESTIGANDO LOS CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Se realizó una búsqueda de artículos en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), donde se incluyeron artículos relacionados exclusivamente a reportar compuestos químicos identificados en cigarrillos electrónicos y excluyendo del análisis artículos con conflictos de interés.

Para filtrar los compuestos químicos exclusivos de los cigarrillos electrónicos, se añadió a la búsqueda compuestos reportados en cigarrillos convencionales. Se utilizaron 82 compuestos de (c), 98 de (Talhout et al. 2011), 50 de (Rustemeier et al. 2002), 30 de (Roemer et al. 2004), 95 de (U.S. Department of Health and Human Services. 2010) y 94 de (Fowles y Bates 2000). De igual manera, se identificaron compuestos químicos reportados solo en cigarrillos electrónicos, 29 de (Cheng 2014), 32 de (Pankow et al. 2018), 13 de (Hahn et al. 2014) y 61 de (Aszyk et al. 2018).

La búsqueda bibliográfica resultó en la identificación de 234 compuestos químicos, de los cuales, 150 fueron reportados en cigarrillos convencionales y 84 en los electrónicos. Mediante un diagrama de Venn (Figura 1) se compara ambas listas, y se filtraron 57 compuestos químicos exclusivos de los cigarrillos electrónicos y 27 compuestos en común con los convencionales.

CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS COMPUESTOS

Para filtrar los compuestos químicos en común entre cigarrillos electrónicos y convencionales y solo enfocarse en los que sean exclusivos de los electrónicos, todos los compuestos químicos fueron clasificados de acuerdo al número de registro CAS (Chemical Abstract Service) (CAS 2019). De igual manera, todos los compuestos se clasificaron de acuerdo a potencial carcinógeno según la OMS (WHO 2019) como: grupo 1 (carcinógenos en humanos), grupo 2A (probablemente carcinógeno en humanos), grupo 2B (posiblemente carcinógeno en humanos), grupo 3 (no carcinógeno) y grupo 4 (probablemente no carcinógeno). Los compuestos no clasificados en ningún grupo se identificaron como “i.e” (“inadequate evidence”).

Figura 2. Diagrama de Venn mostrando el número de compuestos químicos únicos del cigarrillo electrónico y en común con el convencional.

RIESGOS ASOCIADOS A LA SALUD DE LOS COMPUESTOS QUÍMICOS DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Para cada compuesto se investigaron los efectos a la salud reportados en humanos y se encontraron los siguientes: irritación de ojos, piel y tracto respiratorio, efectos leves, problemas cardiovasculares, carcinógenos, neurotóxicos, daños en modelos animales, citotóxicos, problemas reproductivos y de desarrollo, irritación sistémica de órganos y efectos desconocidos a la salud.

La Figura 2, muestra el porcentaje de riesgos asociados a la salud de compuestos químicos exclusivos de cigarrillos electrónicos ($n=57$) y también de los compuestos en común con los cigarrillos convencionales ($n=27$). De este análisis, 3 riesgos a la salud son los más prevalentes: irritación de ojos, piel y tracto respiratorio (50% de incidencia), mientras que efectos cardiovasculares, carcinógenos y neurotóxicos, también se reportan en cigarrillos electrónicos, lo cual, concuerda con lo reportados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, como

los efectos más frecuentes de uso de cigarrillos (CDC 2018). Adicionalmente, hay un 11% de compuestos cuyos efectos a la salud humana no han sido reportados y 7,7% de compuestos probados como dañinos en modelos animales. Finalmente, los efectos citotóxicos (13%) de los cigarrillos electrónicos son más altos que los reportados en cigarrillos convencionales (3%).

El 11% de compuestos de cigarrillos electrónicos, cuyos efectos en la salud son desconocidos (Figura 2A), son encontrados principalmente en las esencias utilizadas; por ejemplo, la etil vanilina es un componente principal de las esencias (Tierney et al. 2016). Se ha reportado que la vanilina y el cinemaldehído en las esencias de cigarrillos electrónicos, están relacionadas con toxicidad en células animales y humanas (Sassano et al. 2018). Muchos de los compuestos de las esencias, generalmente se han reportado como saludables al ser digeridos, pero poco se sabe de los efectos al ser inhalados en vapor (Aszyk et al. 2017). La mayoría de los fabricantes de esencias no incluyen toda la composición real en las etiquetas de las mismas, a pesar de conocer que algunos de estos compuestos son citotóxicos (Varlet 2015).

Figura 2. A) Riesgos a la salud asociados a los compuestos químicos de los cigarrillos electrónicos. B) Riesgos a la salud asociados a los compuestos químicos en común entre el cigarrillo electrónico y convencional

Utilizando el ensayo MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-bromide), algunos autores han reportado citotoxicidad en las esencias de cigarrillos electrónicos (Behar et al. 2019). Un estudio reciente, encontró que los efectos del uso de cigarrillos electrónicos causa una respuesta inflamatoria en las células pulmonares, similar a la reportada por el uso de cigarrillo convencional y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva (Scott et al. 2018).

Estos hallazgos concuerdan con otro estudio, el cual sugiere que los principales componentes de las

esencias como el glicol y glicerol, al ser vaporizadas causan irritación en el tracto respiratorio (Callahan-Lyon 2014). Otra investigación (Czoli et al. 2019), reporta riesgos a la salud similares a los reportados en este artículo, en usuarios de cigarrillos electrónicos en Canadá.

ANÁLISIS GENÓMICO DE GENES ALTERADOS EN USUARIOS DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Una lista de 878 genes desregulados en usuarios de cigarrillos electrónicos (Tommasi et al. 2019) fue genómicamente analizada en la base de datos del

“cBioPortal for Cancer Genomics” (<https://www.cbioportal.org/>) (Cerami et al. 2012; Gao et al. 2013) y se seleccionaron los 32 estudios del “PanCancer Atlas” (Hoadley et al. 2018). Se identificaron las siguientes mutaciones: “amplifications, deep deletions, fusions and inframe, truncating and missense driver and passenger (D+P) mutations”.

Todas las mutaciones y alteraciones de cada estudio de cáncer encontradas en el “cBioPortal” fueron descargadas, tabuladas y clasificadas (Tabla 1). La Figura 3, muestra un gráfico de barras que resume todas las alteraciones genéticas normalizadas en los 878 genes desregulados en el epitelio oral de usuarios de cigarrillos electrónicos en los 32 estudios del “PanCancer Atlas”.

Las principales mutaciones fueron encontradas en cánceres de ovario, útero, pulmón, vejiga, esófago y estómago. Esto es una evidencia de como un set de genes desregulados en usuarios de cigarrillos electrónicos pueden causar alteraciones genéticas, lo cual puede resultar en una mayor predisposición de estos usuarios a desarrollar un tipo específico de cáncer.

CÁNCER Y CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

A pesar de ser reportados como “más saludables” que los cigarrillos convencionales, los compuestos químicos de los cigarrillos electrónicos inducen efectos tóxicos en la salud humana, que pueden causar alteraciones genéticas que induzcan el desarrollo de cáncer en modelos animales (Canistro et al. 2017). Algunos carcinógenos ya conocidos como el “safrole” y “N’-Nitrosornicotina” han sido identificados en las esencias y en la saliva de usuarios de cigarrillos electrónicos respectivamente (Bode y Dong 2015; Bustamante et al. 2018).

La Figura 3 y Tabla 1, demuestran cómo estas alteraciones pueden conducir al desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Los tipos de cáncer más alterados (útero y ovario), concuerdan con los reportados en cigarrillos convencionales (Felix et al. 2014). El riesgo de cáncer reportado en cigarrillos convencionales ha demostrado ser similar en usuarios de cigarrillos electrónicos (Simon 2015), por lo tanto, no se puede clasificar como “más saludable”, para usuarios primerizos, usuarios duales o fumadores de cigarrillo convencional que quieran dejar de fumar. Ya que el riesgo de desarrollar cáncer es similar.

Figura 3. Gráfico de barras, que demuestra el número de mutaciones en estudios de cáncer de un set de 878 genes desregulados en usuarios de cigarrillos electrónicos.

Tabla 1 Variación en el número de copias y mutaciones de los 878 genes desregulados en usuarios de cigarrillos electrónicos en 32 estudios del PanCancer Atlas

Estudio de PanCancer	n	Amplification	Deep Deletion	Inframe Mutation (D+P)	Truncating Mutation (D+P)	Missense Mutation (D+P)	Fusion
Endometrio de Cuerpo Uterino	509	3958	772	51	2599	9693	33
Carcinoma Invasivo de Mama	996	12053	2042	21	546	2013	319
Cistoadenocarcinoma de Suero Ovárico	398	10147	2151	11	197	944	104
Melanoma	363	1960	556	7	1142	6579	62
Carcinoma de Células Pulmonares	469	5296	1252	16	548	2904	81
Adenocarcinoma de Pulmón	507	4157	1446	11	686	3570	92
Carcinoma de Urotelio de Vejiga	406	4215	1317	8	519	2551	88
Adenocarcinoma Colorrectal	526	1908	1089	53	1224	4277	30
Adenocarcinoma de Estómago	434	2841	1048	58	915	2746	46
Carcinoma de Cuello y Cabeza	496	3504	1082	13	361	1857	52
Carcinoma de Hígado	353	2615	793	7	171	930	52
Carcinoma Cervical	278	1792	695	7	283	1386	33
Glioma de Cerebro	507	1790	1072	11	111	986	45
Sarcoma	232	2657	753	0	65	391	135
Adenocarcinoma de Prostata	488	1462	1851	2	69	336	77
Adenocarcinoma de Esófago	182	2049	637	9	113	544	37
Glioblastoma Multiforme	378	1621	441	8	153	1049	28
Carcinoma de Riñón	354	1022	363	10	145	470	16
Adenocarcinoma Pancreático	175	1061	199	4	65	355	12
Carcinosarcoma Uterino	56	929	123	0	42	165	26
Carcinoma de Células Papilares Renales	274	238	213	8	128	497	9
Carcinoma Adrenocortical	89	594	145	4	39	201	17
Linfoma	37	224	322	2	22	111	3
Carcinoma de Tiroides	482	148	192	0	36	192	5
Leucemia Mieloide Aguda	190	138	136	0	68	179	0
Pheochromocitoma y Paraganglioma	161	360	67	0	5	24	5
Mesotelioma	82	224	124	2	8	57	9
Tumor Testicular	144	133	175	1	2	37	5
Cholangiocarcinoma	36	221	35	1	15	59	5
Cromóforo de Riñón	65	74	21	0	13	65	3
Melanoma Uveal	80	15	129	0	1	10	0
Timoma	123	27	33	1	4	14	0

n: número de pacientes por estudio; D+P: Mutaciones "Driver" y "passenger"

EFFECTOS DE COMPORTAMIENTO Y DESVENTAJAS DEL USO DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Algunos efectos de comportamiento relacionados a la adicción a la nicotina son usuales en usuarios primerizos de cigarrillos electrónicos; se ha reportado trazas de nicotina en esencias cuyas etiquetas dicen ser libres de la misma (Raymond et al. 2018). Esto puede causar que usuarios primerizos, generalmente adolescentes, necesiten incrementar la concentración de nicotina y eventualmente pasar a usar cigarrillos convencionales (Goldenson 2017). En los últimos años, el uso de cigarrillos electrónicos ha aumentado, su uso se promociona como una alternativa a dejar de fumar (Daniluk et

al. 2018). Sin embargo, debido a la alta publicidad e incremento en su tecnología, los cigarrillos electrónicos han llegado a usuarios que nunca antes han fumado, los cuales al ser encuestados, no conocen de ningún riesgo asociado a la salud por parte de estos dispositivos (Daniluk et al. 2018).

Los usuarios duales, es decir fumadores de ambos sistemas electrónicos y convencionales, son un grupo de alto riesgo. Estos usuarios pueden generar un mayor grado de adicción a la nicotina y a efectos asociados a la salud (Lee et al. 2018). Una investigación enfocada en biomarcadores por respuesta a tóxicos como, monóxido de carbono, 1-hidroxipireno y 4-metil-nitrosamina-1-(3-

pyridyl)-1-butanol, demostró que los usuarios duales presentan una alta expresión de biomarcadores comparados a otros usuarios (Czoli et al. 2018).

RECOMENDACIONES RESPECTO AL USO DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

A pesar de que los cigarrillos electrónicos presentan menos porcentaje de riesgos a la salud que los convencionales, no se puede concluir que su uso es más saludable. Hay diferentes efectos citotóxicos y genotóxicos aún desconocidos en compuestos químicos encontrados en las esencias. Un análisis bioinformático evidencia como un grupo de 878 genes desregulados en usuarios de cigarrillos electrónicos, pueden inducir a una alta tendencia a desarrollar diferentes tipos de cáncer, algunos similares a los que desarrollan usuarios de cigarrillos convencionales.

La adicción a la nicotina también puede incrementarse con el uso de cigarrillos electrónicos, debido a que las esencias presentan inexactitudes en la concentración de nicotina reportada en las etiquetas. Además, los usuarios duales se reportan como un grupo de alto riesgo, al estar expuestos, no solo a mayor concentración de nicotina, sino al doble de riesgos a la salud asociados. Finalmente, debido a la falta de evidencia experimental relacionada al uso de cigarrillos electrónicos, su uso no se debe recomendar como recreativo, para ningún usuario, especialmente adolescentes y jóvenes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aszyk J, Kubica P, Namiesnik J, Kot-Wasik A, y Wasik A. 2018. New approach for e-cigarette aerosol collection by an original automatic aerosol generator utilizing melt-blown non-woven fabric, *Analytica Chimica Acta* 1038 67–78, <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2018.08.015>

Aszyk J, Wozniak M, K, Kubica P, Kot-Wasik A, Namiesnik J, y Wasik A. 2017. Comprehensive determination of flavouring additives and nicotine in e-cigarette refill solutions, Part II: Gas-chromatography-mass spectrometry analysis, *Journal of Chromatography, A* 1517 156–164, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.08.057>

Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang Y, y Talbot P. 2012. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models, *Reproductive Toxicology (Elmsford N.Y.)* 34(4) 529–537, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2012.08.001>

Behar R, Z, Wang Y, y Talbot P. 2018. Comparing the cytotoxicity of electronic cigarette fluids aerosols and solvents, *Tobacco Control* 27(3) 325–333, <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053472>

Bode A, M, y Dong Z. (2015). Toxic phytochemicals and their potential risks for human cancer, *Cancer Prevention Research (Philadelphia Pa.)* 8(1) 1–8, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0160>

Bustamante G, Ma B, Yakovlev G, Yershova K, Le C, Jensen J, ... Stepanov I. 2018. Presence of the Carcinogen N'-Nitrosornicotine in Saliva of E-cigarette Users, *Chemical Research in Toxicology* 31(8) 731–738, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00089>

Callahan-Lyon P. 2014. *Electronic cigarettes: Human health effects*, *Tobacco control* (Vol, 23 Suppl 2). <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051470>

Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Marquillas C, B, Buschini A, Lazzaretti M, ... Paolini M. 2017. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk, *Scientific Reports* 7(1) 2028, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02317-8>

CAS. 2019. Chemical Abstracts Service, Retrieved from <https://www.cas.org/>

CDC. 2018. Health Effects of Cigarette Smoking, Retrieved from https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/index.htm

Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross B, E, Sumer S, O, Aksoy B, A, ... Schultz N. 2012. The cBio Cancer Genomics Portal: An Open Platform for Exploring Multidimensional Cancer Genomics Data, *Cancer Discovery* 2(5) 401 LP-404, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0095>

Cheng T. 2014. Chemical evaluation of electronic cigarettes, *Tobacco Control* 23 Suppl 2(suppl 2) ii11-7, <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051482>

Czoli C, D, Fong G, T, Goniewicz M, L, y Hammond D. 2018. Biomarkers of exposure among “dual users” of tobacco cigarettes and electronic cigarettes in Canada, *Nicotine y Tobacco Research : Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, <https://doi.org/10.1093/ntr/nty174>

- Czoli C, D, Goniewicz M, L, Palumbo M, Leigh N, White C, M, y Hammond D. 2019. Identification of flavouring chemicals and potential toxicants in e-cigarette products in Ontario Canada, *Canadian Journal of Public Health*, <https://doi.org/10.17269/s41997-019-00208-1>
- Daniluk A, Gawlikowska-Sroka A, Stepien-Slodkowska M, Dzieciolowska-Baran E, y Michnik K. 2018. Electronic Cigarettes and Awareness of Their Health Effects, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1039 1–8, https://doi.org/10.1007/5584_2017_83
- Editorial. 2019. Enlighten e-cigarettes, *Nature Medicine* 25(4) 531–531, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0431-5>
- Felix A, S, Yang H, P, Gierach G, L, Park Y, y Brinton L, A. 2014. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity, *Cancer Causes y Control : CCC* 25(4) 479–489, <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0350-1>
- Gao J, Aksoy B, A, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer S, O, ... Schultz N. 2013. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal, *Science Signaling* 6(269) p11, <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004088>
- Glantz S. 2014. 129 public health and medical authorities from 31 countries write WHO DG Chan urging evidence-based approach to ecigs, Retrieved February 1 2019 from <https://tobacco.ucsf.edu/129-public-health-and-medical-authorities-31-countries-write-who-dg-chan-urging-evidence-based-approach-ecigs%0D>
- Goldenson N, I, Leventhal A, M, Stone M, D, McConnell R, S, y Barrington-Trimis J, L. 2017. Associations of Electronic Cigarette Nicotine Concentration With Subsequent Cigarette Smoking and Vaping Levels in Adolescents, *JAMA Pediatrics* 171(12) 1192–1199, <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.3209>
- Hahn J, Monakhova Y, B, Hengen J, Kohl-Himmelseher M, Schüssler J, Hahn H, ... Lachenmeier D, W. 2014. Electronic cigarettes: overview of chemical composition and exposure estimation, *Tobacco Induced Diseases* 12(1) 23, <https://doi.org/10.1186/s12971-014-0023-6>
- Hoadley K, A, Yau C, Hinoue T, Wolf D, M, Lazar A, J, Drill E, ... Laird P, W. 2018. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10000 Tumors from 33 Types of Cancer, *Cell* 173(2) 291–304,e6, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.022>
- Hoffmann D, y Hoffmann I. 1998. Letters to the Editor - Tobacco smoke components, *Beiträge Zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research* 18(1) 49–52, <https://doi.org/10.2478/cttr-2013-0668>
- Hua M, Omaiye E, E, Luo W, McWhirter K, J, Pankow J, F, y Talbot P. 2019. Identification of Cytotoxic Flavor Chemicals in Top-Selling Electronic Cigarette Refill Fluids, *Scientific Reports* 9(1) 2782, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38978-w>
- Jefferson Fowles Michael Bates D, N. 2000. *The Chemical Constituents in Cigarettes and Cigarette Smoke: Priorities for Harm Reduction*. (E, K, S, C, Epidemiology and Toxicology Group Ed.). Porirua New Zealand, Retrieved from https://books.google.com/ec/books/about/The_Chemical_Constituents_in_Cigarettes.html?id=LJKYnQEACAAJ_yredir_esc=y
- Kim H,-J, y Shin H,-S. 2013. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography, A* 1291 48–55, <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.035>
- Lee A, S, Hart J, L, Walker K, L, Keith R, J, y Ridner S, L. 2018. Dual Users and Electronic Cigarette Only Users: Consumption and Characteristics, *International Journal of Healthcare and Medical Sciences* 4(6) 111–116,
- Pankow J, F, Kim K, Luo W, y McWhirter K, J. 2018. Gas/Particle Partitioning Constants of Nicotine Selected Toxicants and Flavor Chemicals in Solutions of 50/50 Propylene Glycol/Glycerol As Used in Electronic Cigarettes, *Chemical Research in Toxicology* 31(9) 985–990, [acs.chemrestox.8b00178](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00178) [https://doi.org/10.1021/](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00178)
- Pisinger C. 2015. *A systematic review of health effects of Electronic Cigarettes*, Retrieved from https://www.who.int/tobacco/industry/product_regulation/BackgroundPapersENDS3_4November-.pdf

- Pisinger C, y Døssing M. 2014. A systematic review of health effects of electronic cigarettes, *Preventive Medicine* 69 248–260, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.10.009>
- Raymond B, H, Collette-Merrill K, Harrison R, G, Jarvis S, y Rasmussen R, J. 2018. The Nicotine Content of a Sample of E-cigarette Liquid Manufactured in the United States, *Journal of Addiction Medicine* 12(2) 127–131, <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000376>
- Roemer E, Stabbert R, Rustemeier K, Veltel D, , Meisgen T, , Reininghaus W, ... Podraza K, . 2004. Chemical composition cytotoxicity and mutagenicity of smoke from US commercial and reference cigarettes smoked under two sets of machine smoking conditions, *Toxicology* 195(1) 31–52, <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.08.006>
- Rustemeier K, Stabbert R, Haussmann H,-J, Roemer E, y Carmines E, . 2002. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes, Part 2: Chemical composition of mainstream smoke, *Food and Chemical Toxicology* 40(1) 93–104, [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00085-0](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00085-0)
- Sassano M, F, Davis E, S, Keating J, E, Zorn B, T, Kochar T, K, Wolfgang M, C, ... Tarran R. 2018. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay, *PLoS Biology* 16(3) e2003904, <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003904>
- Scott A, Lugg S, T, Aldridge K, Lewis K, E, Bowden A, Mahida R, Y, ... Thickett D, R. 2018. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages, *Thorax* 73(12) 1161 LP-1169, <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211663>
- Simon S. 2015. American Cancer Society, Retrieved from <https://www.cancer.org/latest-news/study-smoking-causes-almost-half-of-deaths-from-12-cancer-types.html>
- Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, y Opperhuizen A. 2011. Hazardous compounds in tobacco smoke, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 8(2) 613–628, <https://doi.org/10.3390/ijerph8020613>
- Tierney P, A, Karpinski C, D, Brown J, E, Luo W, y Pankow J, F. 2016. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids, *Tobacco Control* 25(e1) e10 LP-e15, <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-052175>
- Tommasi S, Caliri A, Caceres A, Moreno D, Li M, Chen Y, ... Besaratinia A. 2019. Dereglulation of Biologically Significant Genes and Associated Molecular Pathways in the Oral Epithelium of Electronic Cigarette Users, *International Journal of Molecular Sciences* 20(3) 738, <https://doi.org/10.3390/ijms20030738>
- Tsikrika S, Vakali S, Gennimata S, A, Palamidis A, Kaltsakas G, Koulouris N, y Gratziou C. 2014. Short term use of an e-cig: influence on clinical symptoms vital signs and eCO levels, *Tobacco Induced Diseases*, <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-S1-A30>
- U,S, Department of Health and Human Services. 2010. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease, How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*, Centers for Disease Control and Prevention (US). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452462>
- Vardavas C, I, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly G, N, y Behrakis P, K. 2012. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance impedance and exhaled nitric oxide, *Chest* 141(6) 1400–1406, <https://doi.org/10.1378/chest.11-2443>
- Varlet V, Farsalinos K, Augsburger M, Thomas A, y Etter J,-F. 2015. Toxicity assessment of refill liquids for electronic cigarettes, *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12(5) 4796–4815, <https://doi.org/10.3390/ijerph120504796>
- WHO. 2019. Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, Retrieved from <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S, y 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>