

Equilibrar la consideración de los riesgos y beneficios de los cigarrillos electrónicos

David J. K. Balfour, DSc, Neal L. Benowitz, MD, Suzanne M. Colby, PhD, Dorothy K. Hatsukami, PhD, Harry A. Lando, PhD, Scott J. Leischow, PhD, Caryn Lerman, PhD, Robin J. Mermelstein, PhD, Raymond Niaura, PhD, Kenneth A. Perkins, PhD, Ovide F. Pomerleau, PhD, Nancy A. Rigotti, MD, Gary E. Swan, PhD, Kenneth E. Warner, PhD, and Robert West, PhD

El tema de los cigarrillos electrónicos es controvertido. Los opositores se centran en los riesgos de los cigarrillos electrónicos para los jóvenes, mientras que los partidarios enfatizan el potencial de los cigarrillos electrónicos para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. La mayoría de las organizaciones de salud, la cobertura de los medios y los formuladores de políticas de EE. UU. Se han centrado principalmente en los riesgos para los jóvenes. Debido a sus mensajes, gran parte del público, incluida la mayoría de los fumadores, ahora considera que el uso de cigarrillos electrónicos es tan peligroso o más peligroso que fumar. Por el contrario, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina concluyeron que el uso de cigarrillos electrónicos es probablemente mucho menos peligroso que fumar. Las políticas destinadas a reducir el vapeo en los adolescentes también pueden reducir el uso de cigarrillos electrónicos por parte de los fumadores adultos en los intentos de dejar de fumar.

Debido a que la evidencia indica que el uso de cigarrillos electrónicos puede aumentar las probabilidades de dejar de fumar, muchos científicos, incluidos los autores de este ensayo, alientan a la comunidad de salud, los medios de comunicación y los legisladores a sopesar más cuidadosamente el potencial del vapeo para reducir la mortalidad atribuible al tabaquismo en adultos.

Revisamos los riesgos para la salud del uso de cigarrillos electrónicos, la probabilidad de que el vapeo aumente el abandono del hábito de fumar, las preocupaciones sobre el vapeo entre los jóvenes y la necesidad de equilibrar las preocupaciones válidas sobre los riesgos para los jóvenes con los beneficios potenciales de aumentar el abandono del hábito de fumar en los adultos. (Am J Public Health. Publicado en línea antes de la impresión del XXX de agosto de 2021: e1 – e12. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306416>)

El uso de cigarrillos electrónicos o electrónicos que contienen nicotina ha dividido a la comunidad de control del tabaco en un espectro que va desde fervientes opositores hasta entusiastas partidarios. Los opositores enfatizan que el vapeo puede causar adicción a la nicotina entre los jóvenes y podría llevar a algunos a convertirse en fumadores dependientes de cigarrillos, posiblemente “Renormalizar” el tabaquismo. Citan investigaciones que indican que la nicotina puede dañar el cerebro en desarrollo de los adolescentes. Algunos consideran que los riesgos para la salud del vapeo son sustanciales y otros se preguntan si vapear disminuye el abandono del hábito de fumar.¹ Por el contrario, los defensores presentan evidencia de que el vapeo ayuda a los fumadores a dejar de fumar y creen que el vapeo presenta un riesgo mucho menor para la salud de los usuarios que fumar. El tabaquismo entre los jóvenes, observan, ha disminuido rápidamente durante el ascenso del vapeo.²

Muchas agencias de salud³⁻⁶ gubernamentales de EE. UU. y organizaciones médicas^{7,8} y de salud no gubernamentales⁹⁻¹² se centran principalmente en los riesgos del vapeo para los jóvenes. Los pronunciamientos de estas organizaciones y su influencia en los legisladores y los medios de comunicación han tenido un impacto profundo en la comprensión del público sobre el vapeo. Un estudio de artículos de noticias de EE. UU. sobre cigarrillos electrónicos encontró que, de 2015 a 2018, el 70% de los artículos mencionaron los riesgos del vapeo para los jóvenes, mientras que solo el 37,3% señaló beneficios potenciales para los fumadores adultos.¹³

De los encuestados en una encuesta nacional de 2019, casi la mitad consideró que vapear nicotina es tan dañino o más dañino que fumar cigarrillos. Solo 1 de cada 8 considera que el vapeo es menos dañino. (El resto respondió “No lo sé”.¹⁴) Por el contrario, las Academias Nacionales de Ciencias,

Ingeniería y Medicina de EE. UU.¹⁵ y el Royal College of Physicians¹⁶ británico han concluido que vapear es probablemente mucho menos peligroso que fumar cigarrillos.

La percepción inexacta del público empeoró después de un brote de enfermedad pulmonar aguda asociada al vapeo en 2019 (llamado “lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o vapeo” [EVALI]) que causó 68 muertes.¹⁷ La cobertura de los medios fue extensa. Varios estados y ciudades prohibieron rápidamente la venta minorista y en línea de cigarrillos electrónicos aromatizados.¹⁸ Sin embargo, a principios de 2020, una investigación atribuyó la enfermedad al acetato de vitamina E, un adulterante en dispositivos ilícitos de vapeo de tetrahidrocannabinol (THC) que ha demostrado producir lesiones pulmonares en animales.¹⁹⁻²¹ Un pequeño porcentaje de los pacientes con EVALI informaron vapear solo nicotina, pero se encontraban principalmente en Estados donde el THC era ilegal y

la mayoría no tenía pruebas de toxicología.²² Una vez que se publicitó el daño potencial del acetato de vitamina E y se eliminó del mercado el THC adulterado, la incidencia de nuevos los casos cayeron precipitadamente.¹⁹ Sin embargo, después del brote, dos tercios de los encuestados relacionaron las muertes por enfermedades pulmonares con el uso de “cigarrillos electrónicos como JUUL”. Solo el 28% relacionó las muertes con el uso de “cigarrillos electrónicos de marihuana o THC”.²³

Los científicos difieren en sus puntos de vista sobre los riesgos y beneficios relativos de vapear nicotina y sus implicaciones.^{1,2,24,25} Muchos, incluidos los autores de este artículo, creen que vapear puede beneficiar la salud pública, dada la evidencia sustancial que respalda el potencial del vapeo para reducir el costo de fumar. Nuestro objetivo es fomentar una consideración más equilibrada del vapeo dentro de la salud pública y en los medios de comunicación y los círculos políticos.

En las siguientes páginas abordamos:

- los riesgos para la salud del vapeo,
- la probabilidad de que aumente el vapeo
- dejar de fumar,
- las principales preocupaciones sobre la juventud vapear y
- equilibrar las preocupaciones sobre los riesgos para los jóvenes con los posibles beneficios para los fumadores adultos.

LOS RIESGOS PARA LA SALUD DE VAPEAR

Según las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina, “las pruebas de laboratorio de los ingredientes de los cigarrillos electrónicos, las pruebas toxicológicas in vitro y los estudios en humanos a corto plazo sugieren que es probable que los cigarrillos electrónicos sean mucho menos dañinos que el tabaco combustible cigarrillos.”^{15 (p1)} The British Royal College of Physicians concluyeron de manera similar que “Vapear no está completamente libre de riesgos, pero es mucho menos dañino que fumar tabaco”.¹⁶

Los datos clínicos y epidemiológicos de alta calidad sobre los efectos en la salud del va-

peo son relativamente escasos. No hay datos sobre los efectos sobre la salud a largo plazo, lo que refleja la relativa novedad del vapeo y la rápida evolución de los productos de vapeo. Determinar incluso los efectos sobre la salud a corto plazo en adultos es difícil porque la mayoría de los vapeadores adultos son fumadores anteriores o actuales.

Algunos estudios encuentran que el vapeo puede empeorar el asma, la bronquitis y la tos, incluso entre los jóvenes que no fuman.^{26,27} Por el contrario, algunos estudios encontraron que los fumadores con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica ven que los síntomas mejoran después de cambiar a los cigarrillos electrónicos.^{28,29} Ensayos aleatorizados de cambio (de cigarrillos a cigarrillos electrónicos) documentan mejorías en los síntomas respiratorios.^{30,31}

Los estudios de laboratorio han informado efectos potencialmente adversos de Aerosol de cigarrillo electrónico en células y animales.^{26,32} Sin embargo, es difícil extrapolar las condiciones de exposición en células y animales a humanos.²⁶ Los estudios experimentales en humanos se han centrado en los efectos agudos,³³ que pueden no predecir enfermedades futuras. Por ejemplo, los cigarrillos electrónicos deterioran gravemente las pruebas de función endotelial, una característica común de las enfermedades cardiovasculares, pero cuando los fumadores cambian de cigarrillos a cigarrillos electrónicos, la función endotelial se normaliza.^{34,35} Un estudio reciente no detectó diferencias en los biomarcadores de estrés inflamatorio y oxidativo en usuarios exclusivos de cigarrillos electrónicos y no consumidores de cigarrillos electrónicos o de cigarrillos electrónicos.³⁶

Hay poca evidencia de que los cigarrillos electrónicos representen un riesgo significativo de cáncer.¹⁵ Sin embargo, algunos estudios plantean preocupaciones que justifican un seguimiento a largo plazo de los vapeadores.^{37,38}

Muchos científicos han llegado a la conclusión de que vapear es probablemente mucho menos peligroso que fumar debido a lo siguiente^{15,16}:

- El número de sustancias químicas en el humo del cigarrillo, superior a 7000,³⁹ supera al del aerosol de los cigarrillos electrónicos en 2 órdenes de magnitud^{40,41}.

- Entre las sustancias potencialmente tóxicas comunes a ambos productos, el humo de cigarrillo generalmente contiene cantidades sustancialmente mayores que aerosol de cigarrillo electrónico.⁴²⁻⁴⁴ Sin embargo, el aerosol de cigarrillo electrónico contiene algunas sustancias que no se encuentran en el humo del cigarrillo.⁴⁵

- Los biomarcadores que reflejan la exposición a sustancias tóxicas están presentes en niveles mucho más altos en los fumadores de cigarrillos exclusivos que en los que usan cigarrillos electrónicos exclusivos, y los estudios de fumadores que cambian a los cigarrillos electrónicos encuentran una disminución en la exposición a los tóxicos.^{31,46-50}

- Las pruebas de función pulmonar y vascular indican una mejoría en los fumadores de cigarrillos que se cambian a cigarrillos electrónicos.^{28,29,34} Los usuarios exclusivos de cigarrillos electrónicos (la mayoría exfumadores) informan menos síntomas respiratorios que los fumadores de cigarrillos y los fumadores duales.⁵¹

Sin embargo, quedan preguntas.⁵² La investigación en curso brindará más información sobre los peligros absolutos y relativos de los productos.

LA PROBABILIDAD DE QUE VAPEAR AUMENTE EL DEJAR DE FUMAR

Un creciente cuerpo de evidencia indica que el vapeo puede fomentar el abandono del hábito de fumar, aunque la evidencia no es definitiva.^{53,54}

Ensayos aleatorizados

En un ensayo controlado aleatorio para dejar de fumar en inglés,⁵⁵ fumadores asignados a los cigarrillos electrónicos lograron casi el doble de la tasa de abandono del hábito de fumar confirmado bioquímicamente al año (18%) que los fumadores asignados a la terapia de reemplazo de nicotina (9,9%); todos recibieron asesoramiento conductual idéntico. Si bien el 80% de los que dejaron de fumar con cigarrillos electrónicos todavía fumaban, ya no estaban expuestos al riesgo sustancialmente más alto de fumar.

Un ensayo de Nueva Zelanda encontró que a los 6 meses, el parche de nicotina con cigarrillos electrónicos de nicotina superó al parche con cigarrillos electrónicos sin nicotina y el parche solo. Por lo tanto, además de ayudar a dejar de fumar cuando se usan solos, los cigarrillos electrónicos de nicotina pueden aumentar la efectividad de las ayudas para dejar de fumar existentes.⁵⁶

Al examinar 26 ensayos controlados aleatorios, una revisión Cochrane reciente concluyó que “Hay evidencia de certeza moderada de que los CE [cigarrillos electrónicos] con nicotina aumentan las tasas de abandono en comparación con los CE sin nicotina y en comparación con la terapia de reemplazo de nicotina”.⁵³ Otro metanálisis extrajo conclusiones similares, aunque con menos certeza.⁵⁷ Sin embargo, la guía de práctica para dejar de fumar del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. no encontró pruebas convincentes.⁵⁸ Como tal, y por las razones que describe la Revisión Cochrane, se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados.

Es de destacar la falta de ensayos por parte de los fabricantes de cigarrillos electrónicos en busca de la aprobación de la agencia reguladora para usar cigarrillos electrónicos para dejar de fumar, lo que probablemente refleje la rentabilidad de vender cigarrillos electrónicos como productos de consumo, en lugar de dispositivos medicinales.

Estudios de población

En conjunto, los hallazgos de los estudios de población son consistentes con una casi duplicación del éxito de los intentos de dejar de fumar, encontrada en los ensayos controlados aleatorios, y el hecho de que los cigarrillos electrónicos son la ayuda más utilizada por los fumadores en los intentos de dejar de fumar.⁵⁹ Cuatro estudios⁶⁰⁻⁶³ encontraron significantes aumentos en el abandono del hábito de fumar (10% -15%) que los autores asociaron con el vapeo. Un estudio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades informó que, en 2018, el 15,1% de los fumadores había dejado de fumar durante 6 meses o más usando cigarrillos electrónicos, en comparación con el 3,3% que usaba otros productos de tabaco que no eran cigarrillos y el 6,6% no usaba productos de tabaco.⁶⁴ Otro estudio identificó una casi duplicación del abandono autoinformado entre los usuarios de cigarrillos electrónicos o vareniclina

en comparación con los fumadores que no usan estos productos.⁶⁵ De acuerdo con estos estudios de población, los análisis de simulación generalmente han encontrado que el vapeo aumenta el abandono del hábito de fumar, evitando un gran número de muertes prematuras.⁶⁶⁻⁶⁹

Otros investigadores han encontrado que el uso regular y frecuente de cigarrillos electrónicos se asocia con un mayor abandono del hábito de fumar, mientras que el uso poco frecuente no lo estaba.⁷⁰⁻⁷⁵ Esto podría reflejar la autoselección, ya que a los vapeadores frecuentes posiblemente les guste más el vapeo y estén más motivados para dejar de fumar. Los vapeadores poco frecuentes pueden usar el vapeo como una fuente temporal de nicotina donde está prohibido fumar.^{73,76}

Otros investigadores han informado tasas reducidas de abandono entre los fumadores que vapean.^{77,78} Sin embargo, muchos no lograron distinguir la frecuencia de vapeo, lo que introduce el riesgo de los sesgos de selección que acabamos de señalar. Otros estudios incluyeron solo a los vapeadores actuales que también fuman, excluyendo sistemáticamente a los vapeadores que habían dejado de fumar con éxito.^{53,78}

Un metaanálisis citado con frecuencia encontró que las probabilidades de que los vapeadores dejen de fumar son un 28% más bajas que las de los fumadores que no lo hacen.⁷⁷

Este análisis combinó ensayos clínicos, estudios de cohortes y análisis transversales, una práctica inapropiada para los metanálisis.⁷⁹ Además, las fuentes de sesgo de los estudios individuales podrían agravarse en un metanálisis, posiblemente produciendo un resultado incorrecto.⁷⁶

Venta de cigarrillos

Durante años, las ventas de cigarrillos en EE. UU. disminuyeron entre un 2% y un 3% anual. Más recientemente, a medida que aumentaron las ventas de productos de vapeo, las ventas de cigarrillos disminuyeron mucho más rápidamente. Por el contrario, tras el brote de EVALI y las restricciones a la venta de cigarrillos electrónicos, las ventas de cigarrillos electrónicos cayeron y las ventas de cigarrillos reanudaron su patrón predominante.⁸⁰ Los estudios que encuentran una elasticidad cruzada positiva de la de-

manda entre los cigarrillos y los cigarrillos electrónicos respaldan la conclusión que los productos son sustitutos.^{81,82}

El respaldo a la plausibilidad de una relación causal inversa entre vapear y fumar proviene de países en los que sorprendentes disminuciones en las ventas de cigarrillos han acompañado al aumento de las ventas de otro producto novedoso de nicotina, los productos de tabaco calentado (HTP). Al igual que los cigarrillos electrónicos, los HTP exponen a los usuarios a niveles más bajos de sustancias tóxicas que los cigarrillos.⁸³ En Japón, la adopción de HTP de 2015 a 2019 estuvo acompañada de una disminución de las ventas de cigarrillos en un tercio.⁸⁴ En ambos casos, los HTP en Japón y los cigarrillos electrónicos en Estados Unidos: a medida que aumentaron las ventas de productos de riesgo reducido, disminuyeron las ventas de cigarrillos.

Consecuencias no deseadas de las políticas que restringen el vapeo

Los estudios han encontrado que las políticas destinadas a restringir el uso de cigarrillos electrónicos pueden haber aumentado involuntariamente el consumo de cigarrillos. Un estudio asoció un impuesto a los cigarrillos electrónicos de Minnesota con un aumento del tabaquismo en adultos y una reducción del abandono, estimando que gravar los cigarrillos electrónicos al mismo tipo que los cigarrillos en todo el país podría disuadir a 2,75 millones de fumadores de dejar de fumar durante una década.⁸⁵ Otros dos estudios encontraron que el estado restricciones en el acceso de los menores a los cigarrillos electrónicos asociadas con un mayor consumo de cigarrillos en los adolescentes.^{86,87}

Trascendencia

Aunque no es la última palabra, la totalidad de la evidencia indica que el vapeo frecuente aumenta el abandono del hábito de fumar en los adultos. Los fumadores que no pueden dejar de fumar con métodos para dejar de fumar basados en evidencia⁸⁸ deben estar bien informados sobre los riesgos relativos de vapear y fumar y el potencial del vapeo para ayudarlos a dejar de fumar. Deben comprender que, si bien se desconocen las consecuencias para la salud a largo plazo, la sustitución completa del tabaquismo por el vapeo probablemente reduce los riesgos para la salud, posiblemente sus-

tancialmente.¹⁵ El uso dual de cigarrillos y cigarrillos electrónicos no tendrá un efecto beneficioso comparable.⁸⁸ Sin embargo, es posible que algunos fumadores necesiten un período de doble uso para dejar de fumar. Debido a que el vapeo en sí mismo presenta algún riesgo, el mejor consejo es eventualmente dejar de vapear también.

LAS PRINCIPALES PREOCUPACIONES ACERCA DEL VAPEO JUVENIL

Las principales objeciones al vapeo se refieren a 3 efectos potenciales en los jóvenes:

- Vapear puede causar adicción a la nicotina entre los jóvenes que nunca hubieran probado a fumar.
- El uso de cigarrillos electrónicos por parte de jóvenes que nunca han fumado puede hacer que algunos intenten fumar, con el riesgo de “renormalizar” el tabaquismo entre los jóvenes.
- La nicotina puede dañar el cerebro en desarrollo y vapear la nicotina puede tener otros efectos adversos para la salud.

Vapear como causa de adicción a la nicotina

Vapear probablemente hace que algunos jóvenes sean adictos a la nicotina. Sin embargo, la evidencia no sugiere que sea adictivo para un gran número.⁸⁹ Jarvis et al. concluyó que “Data. . . no brindan apoyo a las afirmaciones de una nueva epidemia de adicción a la nicotina derivada del uso de cigarrillos electrónicos.”⁹⁰ Jackson et al. informó recientemente que el aumento en el uso de productos de nicotina impulsado por los cigarrillos electrónicos entre los estudiantes de secundaria no está asociado con un aumento en la dependencia a nivel de la población.⁸⁹ Entre los jóvenes sin experiencia con el tabaco, además de una baja prevalencia de vapeo (9.1% en los últimos 30 días en 2020) y la frecuencia (2,3% vapeando \geq 20 días en los últimos 30 días),⁹¹ porcentajes pequeños mostraron signos de dependencia de la nicotina.⁹⁰

El uso frecuente es mucho más común entre los jóvenes fumadores actuales o anteriores que entre los que nunca han fumado.⁹⁰ Muchos exfumadores ya eran adictos a la

nicotina antes de iniciar el vapeo. Dado que el tabaquismo de los estudiantes de secundaria ha disminuido a un ritmo creciente desde que los jóvenes comenzaron a usar cigarrillos electrónicos,^{92,93} algunos pueden vapear para reducir o dejar de fumar.

No obstante, en la medida en que el vapeo crea adicción a la nicotina entre los jóvenes que no saben fumar, se necesitan esfuerzos concertados para reducir el vapeo en los jóvenes. La nueva edad mínima de 21 años para la compra de productos de tabaco deberían ayudar.⁹⁴ Las agencias gubernamentales^{3,95} y las organizaciones voluntarias^{12,96} difunden los riesgos del vapeo a los jóvenes a través de sitios web, redes sociales y campañas de televisión. Las organizaciones voluntarias presionan al Congreso y a los gobiernos estatales para que adopten políticas que restrinjan el acceso de los jóvenes a los cigarrillos electrónicos.

La atención de las políticas recientes se ha centrado en restringir la disponibilidad de cigarrillos electrónicos con sabores,⁹⁷ una atracción principal para los jóvenes.⁹⁸⁻¹⁰¹ Si bien las prohibiciones de sabor podrían reducir el interés de los jóvenes en los cigarrillos electrónicos, también podrían reducir el vapeo de los fumadores adultos para dejar de fumar.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Al igual que los jóvenes, los adultos prefieren los sabores distintos del tabaco,¹⁰⁵ ambos grupos prefieren los sabores frutales y dulces.^{106,107}

Las políticas con respecto a los sabores reflejan el tema más general considerado en este artículo: la necesidad de crear un equilibrio entre los objetivos a veces conflictivos de prevenir el vapeo en los jóvenes y apoyar los intentos de los adultos para dejar de fumar, en particular para los fumadores que no pueden o no quieren dejar de fumar de otra manera.¹⁰⁸

Vapear provoca la iniciación al tabaquismo

Estudios prospectivos han encontrado que los jóvenes que habían vapeado pero nunca habían fumado cigarrillos tenían más probabilidades de haber probado cigarrillos varios meses o dos años después que los contemporáneos que no habían fumado ni vapeado.^{15,109-113} Algunos comentaristas consideran que el vapeo es una “puerta de entrada” para fumar.^{114,115}

Otros observadores creen que la relación

refleja una “responsabilidad común”¹¹⁶: los jóvenes que vapean son generalmente más propensos a comportamientos riesgosos¹¹⁷; por lo tanto, es más probable que intenten fumar incluso sin vapear.¹¹⁸⁻¹²¹ Tres estudios recientes han concluido que vapear probablemente desvía a más jóvenes de fumar de lo que los anima a fumar.¹²²⁻¹²⁴ Por el contrario, algunos estudios prospectivos han encontrado que la relación entre fumar y vapear es más fuerte en los jóvenes con bajo riesgo de fumar.¹²⁵⁻¹²⁷

Sin embargo, a menudo no se consideran correlatos plausibles obvios.¹²⁸ Es importante señalar que pocos estudios incluyen el uso de otras sustancias psicoactivas por parte de los jóvenes, como la marihuana y el alcohol. En un estudio, la inclusión de la marihuana y otras 3 variables eliminó el vínculo estadísticamente significativo entre el vapeo y el tabaquismo posterior.^{126,127} La mayoría de los estudios ni siquiera consideran el uso previo de productos de tabaco distintos de los cigarrillos. El ajuste por factores de confusión reduce sustancialmente la relación entre vapear y probar posteriormente los cigarrillos.¹²⁹

El número de cigarrillos fumados durante el seguimiento es con frecuencia muy bajo, solo 1 o 2 en los últimos 12 meses en un estudio.¹³⁰ Además, los estudios prospectivos generalmente no han examinado la progresión al tabaquismo dependiente regular, con una excepción reciente.¹³¹ Solo una pequeña proporción de jóvenes que experimentan con el tabaquismo se convierten en fumadores habituales. Kim y Selya descubrieron que, si bien el uso de cigarrillos electrónicos se asoció con intentar fumar alguna vez, no se asoció con el tabaquismo continuo actual.¹¹⁹ Pierce et al. recientemente concluyó lo contrario.¹³¹ Shahab et al. informó que menos del 1% de los estudiantes estadounidenses que iniciaron el uso de nicotina o tabaco con cigarrillos electrónicos eran fumadores establecidos.¹³²

Si el vapeo hace que algunos jóvenes prueben los cigarrillos, el impacto agregado debe ser pequeño. Un estudio reciente⁶⁸ estimó que si el vapeo aumenta las probabilidades de que los jóvenes no fumadores prueben cigarrillos en 3.5 (como informaron Soneji et al.¹⁰⁹), la iniciación a fumar entre los adultos jóvenes aumentaría menos de 1 punto porcentual. Además, los datos de una encuesta de EE. UU. Demuestran que el tabaquismo entre los jóvenes ha disminuido a su ritmo más rápido durante el ascenso

del vapeo.^{92,93,133} Si vapear aumenta la iniciación a fumar, otros factores desconocidos lo compensan con creces.

La nicotina daña los cerebros en desarrollo

Los estudios con modelos animales han encontrado que la nicotina puede afectar la maduración de las partes del cerebro asociadas con la función ejecutiva y la toma de decisiones, lo que podría conducir a un comportamiento más impulsivo, déficits cognitivos y una mayor probabilidad de autoadministrarse otras drogas.^{134,135} Además, existe evidencia en humanos de cambios neurológicos atribuidos a la nicotina en el cerebro de fumadores adolescentes, interpretados por algunos como un reflejo de efectos nocivos similares a los de los modelos animales.^{136,137}

Estos estudios llevan a algunos investigadores a sospechar que el uso de nicotina en adolescentes en cualquier forma puede conducir a cambios cerebrales estructurales y funcionales a largo plazo con implicaciones negativas asociadas para la cognición o el control de los impulsos.¹³⁸ Sin embargo, dadas las diferencias entre especies y las preguntas sobre la relevancia de los experimentos paradigmas de dosificación de nicotina animal a patrones de uso humano, la validez de la extrapolación a humanos es especulativa. Es difícil determinar si el desarrollo cerebral deficiente con consecuencias conductuales ocurre en consumidores jóvenes de nicotina debido a la posible confusión de factores genéticos y socioeconómicos, la influencia del abuso de otras sustancias y el papel de los problemas neuropsiquiátricos preexistentes asociados con el tabaquismo juvenil.

La investigación aún tiene que aislar el uso de nicotina en los años de la adolescencia y luego examinar las secuelas posteriores. Aún así, las preocupaciones sobre los efectos de la exposición a la nicotina en la función cerebral a través del vapeo merecen un examen serio.⁹⁸

Preocupaciones sobre el vapeo juvenil en contexto

Varias consideraciones plantean la cuestión de si, para los jóvenes en general, el vapeo crea niveles peligrosos de exposición a la nicotina que no se habrían producido en ausencia del vapeo.

- La gran mayoría de los jóvenes que utilizan productos distintos del tabaco no vapean y, por lo tanto, no tienen exposición a la nicotina.⁹⁰
- Entre los que vapean, la mayoría lo hace con poca frecuencia; muchos son experimentadores a corto plazo.⁹⁰
- El vapeo frecuente es más común entre los fumadores actuales o exfumadores, las personas que ya están expuestas a la nicotina.⁹¹
- La forma más peligrosa de exposición de los jóvenes a la nicotina, el tabaquismo, ha disminuido a un ritmo sin precedentes durante la era del vapeo juvenil.^{92,93,133} El uso de otros productos de tabaco también ha disminuido.¹³⁹

Aún así, las preocupaciones que emanan de aumentos sustanciales en el vapeo de los jóvenes en 2018 y 2019 son fácilmente comprensibles e importantes de abordar. Un descenso considerable en 2020 es alentador.¹³⁹ Debemos continuar monitoreando el vapeo de los jóvenes, aprendiendo más sobre los daños potenciales e identificando estrategias de prevención efectivas. Sin embargo, a medida que los grupos de salud pública, los medios de comunicación, los legisladores y el público en general se centran en el vapeo de los jóvenes, el potencial del vapeo para ayudar a los adultos a dejar de fumar con demasiada frecuencia se pierde. Eso puede tener un costo significativo para la salud pública. El catorce por ciento de los adultos estadounidenses fuman; fumar anualmente causa casi medio millón de muertes. Cualquier cosa que pueda reducir ese número de víctimas merece una atención seria.

Con el enfoque en que los jóvenes creen un entorno en el que los fumadores creen que vapear es tan peligroso o más peligroso que fumar,¹⁴ muchos fumadores que luchan por dejar de fumar pueden no estar dispuestos a probar el vapeo como alternativa. Esto probablemente se traduzca en menos abandono del hábito de fumar que si los fumadores entendieran correctamente los riesgos relativos de vapear y fumar.

EQUILIBRAR LAS PREOCUPACIONES SOBRE LOS RIESGOS Y LOS BENEFICIOS POTENCIALES

La investigación que compara los riesgos del vapeo para los jóvenes con los beneficios

potenciales para los fumadores adultos ha encontrado que este último domina,⁶⁶ evitando potencialmente la pérdida producida por el tabaquismo de decenas de millones de años de vida.^{67,68} El vapeo no puede acabar con el tabaquismo. Pero el vapeo puede complementar los métodos probados y verdaderos para reducir el tabaquismo, incluidos los impuestos sobre los productos de tabaco combustibles, las leyes laborales libres de humo, las restricciones de marketing, el empaquetado sencillo con etiquetas de advertencia gráficas, las campañas mediáticas contra el tabaquismo, las leyes del tabaco^{21,94} y tratamiento para dejar de fumar basado en la evidencia.⁸⁸

Creemos que los beneficios potenciales de los cigarrillos electrónicos que salvan vidas para los fumadores adultos merecen la misma atención que los riesgos para los jóvenes.¹⁴⁰ Millones de fumadores de mediana edad y mayores corren un alto riesgo de enfermedad y muerte en el futuro cercano. Dejar de fumar reduce el riesgo.⁸⁸ Los jóvenes no experimentarán enfermedades crónicas relacionadas con el tabaquismo (y posiblemente relacionadas con el vapeo) durante 3 décadas, y probablemente no experimentarán enfermedades crónicas relacionadas con el tabaquismo (y posiblemente relacionadas con el vapeo) durante 3 décadas, y es probable que no lo hagan en absoluto si dejan de fumar en una o dos décadas. Probablemente siga siendo fuerte y las ayudas para dejar de fumar pueden mejorar. Además, como se señaló anteriormente, la tasa de tabaquismo entre los jóvenes ha disminuido mientras que el vapeo ha aumentado.^{92,93,133} El vapeo puede hacer que algunos jóvenes se vuelvan adictos a la nicotina, pero muchos menos de lo que se cree popularmente.^{89,90}

Buscando una combinación sensata de políticas

Hasta la fecha, el enfoque singular de las políticas de EE. UU. En disminuir el vapeo de los jóvenes bien puede haber reducido la contribución potencial del vapeo a la reducción del tabaquismo de los adultos. Esas políticas incluyen gravar los cigarrillos electrónicos a tasas comparables a los impuestos a los cigarrillos,¹⁴¹ disminuir el acceso de los adultos a los cigarrillos electrónicos aromatizados que pueden facilitar el abandono del hábito de fumar,¹⁰³ y convencer al público, incluidos los fumadores, de que vapear es tan peligroso como fumar.¹⁴

El objetivo de salud pública debe ser desarrollar políticas e intervenciones que reduzcan el vapeo de los jóvenes y aumenten el abandono del hábito de fumar en los adultos.^{97,120,140,142} Si bien una discusión en profundidad de una combinación óptima de políticas excede el alcance de este artículo, aquí presentamos políticas ilustrativas que servir a este objetivo. Todo esto se suma a las medidas convencionales de prevención y cesación basadas en la evidencia.

- Gravar fuertemente los cigarrillos y otros productos de tabaco combustibles; imponer impuestos más modestos a los cigarrillos electrónicos. Los impuestos deben ser proporcionales al riesgo. Un impuesto mucho más alto sobre los combustibles alentaría a los fumadores adultos a dejar de fumar o cambiar a cigarrillos electrónicos menos costosos. Al aumentar el precio de los cigarrillos electrónicos, un impuesto modesto desalentará su uso por parte de los jóvenes sensibles al precio.¹⁴¹
- Debido a que tanto los fumadores jóvenes como los adultos encuentran atractivos los sabores de los cigarrillos electrónicos,⁹⁸⁻¹⁰⁷ prohibir todos (o la mayoría) de los sabores corre el riesgo de reducir el uso de los cigarrillos electrónicos por parte de los fumadores para dejar de fumar¹⁰²⁻¹⁰⁴ al mismo tiempo que reduce el vapeo de los jóvenes.^{99,101} Una alternativa sería limitar la venta minorista de cigarrillos electrónicos aromatizados a establecimientos exclusivos para adultos, como tiendas de vapeo. Una política imperfecta para cualquiera de los objetivos, este enfoque podría beneficiar a ambos.
- Las agencias gubernamentales y las organizaciones de salud deben desarrollar comunicaciones matizadas y específicas que enfatizan las preocupaciones realistas sobre el vapeo de los jóvenes y, por separado, los beneficios potenciales de los cigarrillos electrónicos como alternativas menos riesgosas (pero no libres de riesgos) para los fumadores adultos. De lo contrario, no puede o no quiere dejar de fumar.
- La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) debería regular estrictamente la publicidad y el marketing de cigarrillos electrónicos, prohibiendo todo marketing dirigido o atractivo para jóvenes y adultos

jóvenes, incluida toda la publicidad de “estilo de vida”. Deben limitar la publicidad a un tema de “cambio” dirigido clara y exclusivamente a fumadores adultos que de otra manera no podrían dejar de fumar.

- La FDA debe implementar su plan completo y reflexivo de 2017,¹⁴³ que exige la reducción de la nicotina en los cigarrillos a niveles incapaces de mantener la adicción, al tiempo que garantiza la disponibilidad de productos de nicotina de riesgo reducido aceptables para el consumidor. Para lograr esto último, la agencia debe desarrollar estándares de productos para productos como cigarrillos electrónicos, lo que garantiza la minimización del riesgo asociado con la clase de producto y, al mismo tiempo, mantiene la aceptabilidad del consumidor.

El papel de la nicotina en las enfermedades producidas por el tabaco

La FDA basó su plan integral en el reconocimiento de la continuidad del riesgo en los productos de nicotina.¹⁴³ La nicotina es la sustancia química del tabaco que fomenta la adicción. Sin embargo, los componentes tóxicos distintos de la nicotina, predominantemente en el tabaco fumado, producen la enfermedad resultante del consumo crónico de tabaco.^{143,144} Los productos que producen nicotina varían en riesgo desde los productos de terapia de reemplazo de nicotina aprobados por la FDA en el extremo más bajo del continuo de riesgo hasta los cigarrillos combustibles en el nivel más alto.

Desafortunadamente, el público tiene una visión distorsionada de los peligros asociados con la nicotina per se. En una encuesta reciente, el 57% de los encuestados estuvo de acuerdo incorrectamente en que “la nicotina en los cigarrillos es la sustancia que causa la mayor parte del cáncer causado por fumar”. Solo el 18,9% no estuvo de acuerdo. (El resto respondió “No sé”).¹⁴ En una encuesta reciente de médicos, el 80% estuvo de acuerdo con firmeza, pero de manera incorrecta, en que la nicotina causa cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁴⁵.

CONCLUSIONES

Compartimos las preocupaciones legítimas sobre el vapeo de los jóvenes con todo el campo de la salud pública. Nuestro objetivo es poner esas preocupaciones en perspectiva. Estamos de acuerdo con el ex Cirujano General C. Everett Koop quien, en 1998, instó a que “[A] s que tomemos todas las medidas para salvar a nuestros hijos de los estragos del tabaco, debemos demostrar que nuestro compromiso con los que ya son adictos...nunca caducará.”¹⁴⁶ Este último parece estar en riesgo hoy.

Si bien la evidencia sugiere que vapear actualmente está aumentando el abandono del hábito de fumar, el impacto podría ser mucho mayor si la comunidad de salud pública prestara mucha atención al potencial del vapeo para ayudar a los fumadores adultos, los fumadores recibieron información precisa sobre los riesgos relativos de vapear y fumar, y las políticas se diseñaron teniendo en cuenta los posibles efectos sobre los fumadores. Eso no está sucediendo.

La necesidad de prestar atención a los fumadores adultos es particularmente importante desde una perspectiva de justicia social. Los afroamericanos sufren de manera desproporcionada las muertes relacionadas con el tabaquismo, una disparidad que, según muestra un nuevo ensayo clínico, el vapeo podría reducir.³¹ Los fumadores de hoy en día provienen de manera desproporcionada de grupos de menores ingresos y educación, la comunidad LGBTQ (lesbiana, gay, bisexual, transgénero y queer o cuestionadora),¹⁴⁷ y las poblaciones que padecen problemas de salud mental¹⁴⁸ y otras adicciones a las drogas.¹⁴⁹ El tabaquismo representa una proporción significativa de la gran diferencia en la esperanza de vida entre los estadounidenses ricos y los más pobres.^{150,151} En el caso de los fumadores con angustia psicológica grave, dos tercios de la pérdida de esperanza de vida a 15 años en comparación con los no fumadores sin angustia psicológica grave pueden atribuirse a su tabaquismo.¹⁵² El vapeo podría ayudar a más de estos fumadores a dejar de fumar.^{148,153}

Para los miembros más privilegiados de la sociedad, los fumadores de hoy pueden ser casi invisibles. De hecho, muchos estadounidenses adinerados y educados pueden creer que el problema del tabaquismo ha sido en gran parte “Resuelto”. No fuman. Sus amigos y colegas no fuman. No se permite

fumar en sus lugares de trabajo, ni en los restaurantes y bares que frecuentan. Sin embargo, 1 de cada 7 adultos estadounidenses sigue siendo fumador en la actualidad.

El tabaquismo se cobrará la vida de 480 000 de nuestros conciudadanos sólo este año.

AJPH

SOBRE LOS AUTORES

David J. K. Balfour es profesor emérito de la División de Medicina de Sistemas, Facultad de Medicina de la Universidad de Dundee, Dundee, Reino Unido. Neal L. Benowitz trabaja en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Francisco. Suzanne M. Colby trabaja en el Departamento de Psiquiatría y Comportamiento Humano de la Facultad de Medicina de Alpert, Universidad de Brown, Providence, RI. Dorothy K. Hatsukami trabaja en el Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota, Minneapolis. Harry A. Lando trabaja en la División de Epidemiología y Salud Comunitaria de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Minnesota. Scott J. Leischow trabaja en el College of Health Solutions, Arizona State University, Phoenix. Caryn Lerman trabaja en el Norris Comprehensive Cancer Center, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Ángeles. Robin J. Mermelstein trabaja en el Departamento de Psicología de la Universidad de Illinois – Chicago. Raymond Niaura trabaja en el Departamento de Epidemiología de la Escuela de Salud Pública Global de la Universidad de Nueva York, Nueva York, NY. Kenneth A. Perkins trabaja en el Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA. Ovide F. Pomerleau es profesor emérito del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan en Ann Arbor. Nancy A. Rigotti trabaja en el Departamento de Medicina del Hospital General de Massachusetts, Facultad de Medicina de Harvard, Boston. Gary E. Swan trabaja en el Centro de Investigación para la Prevención de Stanford, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford, Palo Alto, CA. Kenneth E. Warner trabaja en el Departamento de Política y Gestión de la Salud de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Michigan. Robert West trabaja en el Departamento de Ciencias del Comportamiento y Salud, University College London, Londres, Reino Unido.

CORRESPONDENCIA

La correspondencia debe enviarse a Kenneth E. Warner, PhD, Departamento de Política y Gestión de la Salud, Escuela de Salud Pública, Universidad de Michigan, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109-2029 (correo electrónico: kwerner@umich.edu). Se pueden solicitar reimpresiones en <http://www.ajph.org> haciendo clic en el enlace “Reimpresiones”.

INFORMACIÓN DE PUBLICACIÓN

Cita completa: Balfour DJK, Benowitz NL, Colby SM, et al. Balancing consideration of the risks and benefits of e-cigarettes. *Am J Public Health*. Published online ahead of print August XXX, 2021: e1–e12

Fecha de aceptación: 15 de mayo de 2021.

DOI: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2021.306416>

COLABORADORES

K. E. Warner escribió gran parte del borrador original del artículo y supervisó las revisiones. N. L. Benowitz, S. M. Colby, D. K. Hatsukami, R. Niaura, N. A. Rigotti y R. West redactaron secciones específicas del artículo o desempeñaron papeles principales en la revisión y revisión de los borradores de los artículos. Todos los autores revisaron todos los borradores críticamente, contribuyeron significativamente a las revisiones y aprobaron la versión final del artículo.

EXPRESIONES DE GRATITUD

El documento fue presentado por K. E. Warner en la Cumbre de cigarrillos electrónicos: ciencia, regulación y salud pública, Cumbre virtual de EE. UU., 25 de mayo de 2021.

Los autores son ex presidentes de la Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), la organización profesional líder en el mundo dedicada al tema. Se enumeran en orden alfabético. Se invitó a los 26 entonces ex presidentes a participar como coautores de este artículo. (Un ex presidente número 27 era el presidente activo en el momento de la preparación del artículo). No pudimos comunicarnos con uno de ellos. Tres no se incluyeron debido a compromisos institucionales que consideraron que podrían interpretarse como conflictos de intereses.

Los 7 restantes se negaron a ser coautores.

Nota. Las opiniones expresadas en este artículo son exclusivas de los autores. No representan a los de SRNT, que no ha adoptado una posición organizativa sobre los temas tratados en este artículo y no ha participado en la preparación de este artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

N. L. Benowitz es consultor de Pfizer y Achieve Life Sciences, empresas que comercializan o están desarrollando medicamentos para dejar de fumar, y ha sido testigo experto en litigios contra empresas tabacaleras. S. J. Leischow está llevando a cabo un ensayo clínico respaldado por Achieve Life Sciences, que está desarrollando un medicamento sin nicotina para dejar de fumar, y ha consultado con ellos. También fue consultor hace más de un año para GSK, que está trabajando para llevar al mercado un nuevo producto de reemplazo de nicotina, y recibe medicamentos para un estudio de Pfizer para dejar de fumar financiado por los Institutos Nacionales de Salud. N. A. Rigotti recibe regalías de UpToDate Inc por escribir sobre la cesación del tabaquismo y los cigarrillos electrónicos y es consultor de Achieve Life Sciences por un medicamento en investigación para dejar de fumar. R. West ha realizado investigaciones y consultoría para Pfizer y GSK, empresas que fabrican medicamentos para dejar de fumar.

PROTECCIÓN DEL PARTICIPANTE HUMANO

No hubo participantes humanos involucrados.

REFERENCIAS

- Glantz SA, Bareham DW. E-cigarettes: use, effects on smoking, risks, and policy implications. *Annu Rev Public Health*. 2018;39(1):215–235. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013757>
- Abrams DB, Glasser AM, Pearson JL, Villanti AC, Collins LK, Niaura RS. Harm minimization and tobacco control: reframing societal views of nic-otine use to rapidly save lives. *Annu Rev Public Health*. 2018;39(1):193–213. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013849>
- Centers for Disease Control and Prevention. Quick facts on the risks of e-cigarettes for kids, teens, and young adults. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html. Accessed December 9, 2020.
- California Department of Public Health. Vaping devices, electronic cigarettes (e-cigarettes): pod-based devices. Available at: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CCDPHP/DCCDIC/CTCB/CDPH%20Document%20Library/Community/EducationalMaterials/Pod-Based%20Vaping%20Devices.pdf>. Accessed December 26, 2020.
- New York State Department of Health. Get the facts—electronic cigarettes (e-cigarettes) and similar vapor products. Available at: https://www.health.ny.gov/prevention/tobacco_control/campaign/e-cigarettes. Accessed December 26, 2020.
- New York City Health Department. E-cigarettes. Available at: <https://www1.nyc.gov/site/doh/health/health-topics/smoking-e-cigarettes.page>. Accessed December 26, 2020.
- American Medical Association. E-cigarettes and vaping: a public health epidemic. September 18, 2019. Available at: <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/e-cigarettes-and-vaping-public-health-epidemic>. Accessed December 9, 2020.
- Jenssen BP, Walley SC; Section on Tobacco Control. E-cigarettes and similar devices. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20183652. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3652>
- American Cancer Society. American Cancer Society position statement on electronic cigarettes. Available at: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarettes-vaping/e-cigarette-position-statement.html>. Accessed December 26, 2020.
- American Heart Association. The ugly truth about vaping. Available at: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/quit-smoking-tobacco/the-ugly-truth-about-vaping>. Accessed December 26, 2020.
- American Lung Association. E-cigarettes. Available at: <https://www.lung.org/quit-smoking/e-cigarettes-vaping/lung-health>. Accessed December 26, 2020.
- Campaign for Tobacco-Free Kids. Electronic cigarettes and youth. September 16, 2020. Available at: <https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0382.pdf>. Accessed December 9, 2020.
- Wackowski OA, Sontag JM, Singh B, et al. From the Deeming Rule to JUUL—US news coverage of electronic cigarettes, 2015–2018. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(10):1816–1822. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa025>
- National Cancer Institute. Health Information National Trends Survey. HINTS 5 cycle 3, 2019. Available at: https://hints.cancer.gov/view-questions-topics/question-details.aspx?PK_Cycle=12&qid=1514. Accessed December 13, 2020.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. The National Academies Press. 2018. Available at: <https://www.nap.edu/catalog/24952/public-health-consequences-of-e-cigarettes>. Accessed December 9, 2020.
- Royal College of Physicians. RCP advice on vaping following reported cases of deaths and lung disease in the US. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/rcp-advice-vaping-following-reported-cases-deaths-and-lung-disease-us>. Accessed December 9, 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Accessed December 26, 2020.
- Campaign for Tobacco Free Kids. States & localities that have restricted the sale of flavored tobacco products. October 23, 2020. Available at <https://www.tobaccofreekids.org/assets/factsheets/0398.pdf>. Accessed December 15, 2020.
- Krishnasamy VP, Hollowell BD, Ko JY, et al. Update: characteristics of a nationwide outbreak of e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury—United States, August 2019–January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;24;69 (3):90–94. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6903e2>
- Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382(8): 697–705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916433>
- Muthumalage T, Lucas JH, Wang Q, Lamb T, McGraw MD, Rahman I. Pulmonary toxicity and inflammatory response of e-cigarette vape cartridges containing medium-chain triglycerides oil and vitamin E acetate: implications in the pathogenesis of EVALI. *Toxics*. 2020;8(3):46. <https://doi.org/10.3390/toxics8030046>
- Ghinai I, Navon L, Gunn JKL, et al. Characteristics of persons who report using only nicotine-containing products among interviewed patients with e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury—Illinois, August–December 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69 (3):84–89. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6903e1>
- Wilson S. E-cigarettes increasingly blamed for lung illnesses, as evidence points elsewhere. *Morning Consult*. February 5, 2020. Available at: <https://morningconsult.com/2020/02/05/electronic-cigarettes-increasingly-blamed-by-public-for-lung-illnesses-even-as-evidence-points-elsewhere>. Accessed December 9, 2020.
- Fairchild AL, Bayer R, Lee JS. The e-cigarette debate: what counts as evidence? *Am J Public Health*. 2019;109(7):1000–1006. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305107>
- Carroll DM, Denlinger-Apte RL, Dermody SS, et al. Polarization within the field of tobacco and nic-otine science and its potential impact on trainees. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):36–39. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa148>
- Polosa R, O’Leary R, Tashkin D, Emma R, Caruso M. The effect of e-cigarette aerosol emissions on respiratory health: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):899–915. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1649146>
- Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epi-demiological and laboratory studies. *Eur Respir J*. 2021;57(1):1901815. <https://doi.org/10.1183/13993003.01815-2019>
- Polosa R, Morjaria J, Caponnetto P, et al. Effect of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers switching to electronic cigarettes: evidence for harm reversal. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4965–4977. <https://doi.org/10.3390/ijerph110504965>
- Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320961617. <https://doi.org/10.1177/2040622320961617>
- Campagna D, Cibella F, Caponnetto P, et al. Changes in breathomics from a 1-year random-ized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(8):698–706. <https://doi.org/10.1111/eci.12651>
- Pulvers K, Nollen NL, Rice M, et al. Effect of pod e-cigarettes vs cigarettes on carcinogen exposure among African American and Latinx smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2026324. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.26324>
- Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes [erratum in *BMJ*. 2019;367:I5980]? *BMJ*. 2019;366: I5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.I5275>
- Fetterman JL, Keith RJ, Palmisano JN, et al. Alterations in vascular function associated with the use of combustible and electronic cigarettes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(9):e014570. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014570>

34. George J, Hussain M, Vadiveloo T, et al. Cardio-vascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3112–3120. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.067>
35. MacDonald A, Middlekauff HR. Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far? *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15: 159–174. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S175970>
36. Stokes AC, Xie W, Wilson AE, et al. Association of cigarette and electronic cigarette use patterns with levels of inflammatory and oxidative stress biomarkers among US adults: Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Circulation*. 2021;143(8):869–871. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051551>
37. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Sci Rep*. 2017;7(1):2028. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02317-8>
38. Tommasi S, Caliri AW, Caceres A, et al. Deregulation of biologically significant genes and associated molecular pathways in the oral epithelium of electronic cigarette users. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):738. <https://doi.org/10.3390/ijms20030738>
39. Rodgman A, Perfetti TA. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. <https://doi.org/10.1201/b13973>
40. US Department of Health and Human Services. 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, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2010. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017>. Accessed December 9, 2020.
41. Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, et al. Emissions from electronic cigarettes: key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environ Sci Technol*. 2016;50(17): 9644–9651. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01741>
42. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control*. 2014;23 (2):133–139. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2012-050859>
43. Belushkin M, Tabin Djoko D, Esposito M, et al. Selected harmful and potentially harmful constituents levels in commercial e-cigarettes. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(2):657–668. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00470>
44. Margham J, McAdam K, Forster M, et al. Chemical composition of aerosol from an e-cigarette: a quantitative comparison with cigarette smoke. *Chem Res Toxicol*. 2016;29(10):1662–1678. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.6b00188>
45. Wei B, O'Connor RJ, Goniewicz ML, Hyland A. Emerging chemicals of health concern in electronic nicotine delivery systems. *Chem Res Toxicol*. 2020;33(10):2637–2646. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00281>
46. Cravo AS, Bush J, Sharma G, et al. A randomised, parallel group study to evaluate the safety profile of an electronic vapour product over 12 weeks. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81(suppl 1):S1–S14. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.10.003>
47. D'Ruiz CD, Graff DW, Robinson E. Reductions in biomarkers of exposure, impacts on smoking urge and assessment of product use and tolerability in adult smokers following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes. *BMC Public Health*. 2016;16(1):543. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3236-1>
48. Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, Peng M, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tob Res*. 2017;19(2):160–167. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw160>
49. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term e-cigarette and nicotine replacement therapy users: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2017;166(6):390–400. <https://doi.org/10.7326/M16-1107>
50. St Helen G, Liakoni E, Nardone N, Addo N, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Comparison of systemic exposure to toxic and/or carcinogenic volatile organic compounds (VOC) during vaping, smoking, and abstention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020; 13(2):153–162. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0356>
51. Cassidy RN, Tidey JW, Colby SM. Exclusive e-cigarette users report lower levels of respiratory symptoms relative to dual e-cigarette and cigarette users. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(suppl 1):S54–S60. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa150>
52. Eissenberg T, Bhatnagar A, Chapman S, Jordt S-E, Shihadeh A, Soule EK. Invalidation of an oft-cited estimate of the relative harms of electronic cigarettes. *Am J Public Health*. 2020;110(2):161–162. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305424>
53. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10): CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>
54. McNeill A, Brose LS, Calder R, Simonavicius E, Robson D. *Vaping in England: An Evidence Update Including Vaping for Smoking Cessation, February 2021. A Report Commissioned by Public Health England*. Public Health England. 2021. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/962221/Vaping_in_England_evidence_update_February_2021.pdf. Accessed March 6, 2021.
55. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(7): 629–637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808779>
56. Walker N, Parag V, Verbiest M, Laking G, Laugesen M, Bullen C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(1): 54–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30269-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30269-3)
57. Grabovac I, Oberndorfer M, Fischer J, Wiesinger W, Haider S, Dorner TE. Effectiveness of electronic cigarettes in smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(4):625–634. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa181>
58. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325(3): 265–279. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.25019>
59. Caraballo RS, Shafer PR, Patel D, Davis KC, McAfee TA. Quit methods used by US adult cigarette smokers, 2014–2016. *Prev Chronic Dis*. 2017;14: E32. <https://doi.org/10.5888/pcd14.160600>
60. West R, Shahab L, Brown J. Estimating the population impact of e-cigarettes on smoking cessation in England. *Addiction*. 2016;111(6):1118–1119. <https://doi.org/10.1111/add.13343>
61. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends. *BMJ*. 2016;354: i4645. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4645>
62. Beard E, West R, Michie S, Brown J. Association of prevalence of electronic cigarette use with smoking cessation and cigarette consumption in England: a time-series analysis between 2006 and 2017. *Addiction*. 2020;115(5):961–974. <https://doi.org/10.1111/add.14851>
63. Zhu SH, Zhuang YL, Wong S, Cummins SE, Tedeschi GJ. E-cigarette use and associated changes in population smoking cessation: evidence from US current population surveys. *BMJ*. 2017;358:j3262. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3262>
64. Walton K, Wang TW, Prutzman Y, Jamal A, Babb SD. Characteristics and correlates of recent successful cessation among adult cigarette smokers, United States, 2018. *Prev Chronic Dis*. 2020;17: E154. <https://doi.org/10.5888/pcd17.200173>
65. Jackson SE, Kotz D, West R, Brown J. Moderators of real-world effectiveness of smoking cessation aids: a population study. *Addiction*. 2019;114(9): 1627–1638. <https://doi.org/10.1111/add.14656>
66. Lee PN, Abrams D, Bachand A, et al. Estima-

- ting the population health impact of recently introduced modified risk tobacco products: a comparison of different approaches. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(3):426–437. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa102>
67. Levy DT, Borland R, Lindblom EN, et al. Potential deaths averted in USA by replacing cigarettes with e-cigarettes. *Tob Control.* 2018;27(1):18–25. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-053759>
 68. Mendez D, Warner KE. A magic bullet? The potential impact of e-cigarettes on the toll of cigarette smoking. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(4): 654–661. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa160>
 69. Levy DT, Sanchez-Romero LM, Li Y, et al. England SimSmoke: the impact of nicotine vaping on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in England. *Addiction.* 2021;116(5):1196–1211. <https://doi.org/10.1111/add.15269>
 70. Levy DT, Yuan Z, Luo Y, Abrams DB. The relationship of e-cigarette use to cigarette quit attempts and cessation: insights from a large, nationally representative US survey. *Nicotine Tob Res.* 2018;20(8):931–939. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx166>
 71. Giovenco DP, Delnevo CD. Prevalence of population smoking cessation by electronic cigarette use status in a national sample of recent smokers. *Addict Behav.* 2018;76:129–134. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.08.002>
 72. Berry KM, Reynolds LM, Collins JM, et al. E-cigarette initiation and associated changes in smoking cessation and reduction: the Population Assessment of Tobacco and Health Study, 2013–2015. *Tob Control.* 2019;28(1):42–49. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054108>
 73. Kalkhoran S, Chang Y, Rigotti NA. Electronic cigarette use and cigarette abstinence over 2 years among US smokers in the Population Assessment of Tobacco and Health study. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(5):728–733. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz114>
 74. Glasser AM, Vojjala M, Cantrell J, et al. Patterns of e-cigarette use and subsequent cigarette smoking cessation over two years (2013/2014 to 2015/2016) in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(4):669–677. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa182>
 75. Wang RJ, Bhadriraju S, Glantz SA. E-cigarette use and adult cigarette smoking cessation: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 2021;111(2):230–246. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305999>
 76. Villanti AC, Feirman SP, Niaura RS, et al. How do we determine the impact of e-cigarettes on cigarette smoking cessation or reduction? Review and recommendations for answering the research question with scientific rigor. *Addiction.* 2018;113(3):391–404. <https://doi.org/10.1111/add.14020>
 77. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):116–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00521-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00521-4)
 78. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. *Report on the Scientific Basis of Tobacco Product Regulation: Seventh Report of a WHO Study Group.* WHO Technical Report Series, No. 1015. World Health Organization. 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-study-group-on-tobacco-product-regulation-report-on-the-scientific-basis-of-tobacco-product-regulation-seventh-report-of-a-who-study-group>. Accessed December 10, 2020.
 79. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 6.1. Cochrane. 2020. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook>. Accessed December 10, 2020.
 80. Jain G, Sangha M, Mittal P. Global tobacco. US nicotine industry model 2020. Figures 1 and 2. London, England: Barclays Bank; 2020.
 81. Pesko MF, Courtemanche CJ, Maclean JC. The effects of traditional cigarette and e-cigarette tax rates on adult tobacco product use. *J Risk Uncertain.* 2020;60(3):229–258. <https://doi.org/10.1007/s11166-020-09330-9>
 82. Cotti CD, Courtemanche CJ, Maclean JC, Nesson ET, Pesko MF, Tefft N. The effects of e-cigarette taxes on e-cigarette prices and tobacco product sales: evidence from retail panel data. NBER Working Paper 26724. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research; August 2020. <https://doi.org/10.3386/w26724>
 83. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, et al. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* 2019;28(5):582–594. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054419>
 84. Cummings KM, Nahhas GJ, Sweaner DT. What is accounting for the rapid decline in cigarette sales in Japan? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3570. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103570>
 85. Saffer H, Dench DL, Grossman M, Dave DM. E-cigarettes and adult smoking: evidence from Minnesota. NBER Working Paper No. 26589. National Bureau of Economic Research. December 2019. Available at: https://www.nber.org/system/files/working_papers/w26589/w26589.pdf. Accessed December 9, 2020.
 86. Friedman AS. How does electronic cigarette access affect adolescent smoking? *J Health Econ.* 2015;44:300–308. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2015.10.003>
 87. Pesko MF, Hughes JM, Faisal FS. The influence of electronic cigarette age purchasing restrictions on adolescent tobacco and marijuana use. *Prev Med.* 2016;87:207–212. <https://doi.org/10.1016/j.jypmed.2016.02.001>
 88. US Department of Health and Human Services. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General.* Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2020-smoking-cessation/index.html#full-report. Accessed December 10, 2020.
 89. Jackson SE, Brown J, Jarvis MJ. Dependence on nicotine in US high school students in the context of changing patterns of tobacco product use. *Addiction.* 2021;116(7):1859–1870. <https://doi.org/10.1111/add.15403>
 90. Jarvis M, Jackson S, West R, Brown J. Epidemic of youth nicotine addiction? What does the National Youth Tobacco Survey 2017–2019 reveal about high school e-cigarette use in the USA? Preprint. Posted online September 2, 2020. *Qeios.* <https://doi.org/10.32388/745076.5>
 91. Centers for Disease Control and Prevention. National Youth Tobacco Survey, 2020. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/surveys/nyts/index.htm. Accessed December 27, 2020.
 92. Levy DT, Warner KE, Cummings KM, et al. Examining the relationship of vaping to smoking initiation among US youth and young adults: a reality check. *Tob Control.* 2019;28(6):629–635. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054446>
 93. Meza R, Jimenez-Mendoza E, Levy DT. Trends in tobacco use among adolescents by grade, sex, and race, 1991–2019. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12):e2027465. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.27465>
 94. Liber AC, Xue Z, Cahn Z, Drope J, Stoklosa M. Tobacco 21 adoption decreased sales of cigarette brands purchased by young people: a translation of population health survey data to gain insight into market data for policy analysis. *Tob Control.* 2020; epub ahead of print December 3, 2020. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2020-055932>
 95. US Food and Drug Administration. The Real Cost Campaign. Available at: <https://www.fda.gov/tobacco-products/public-health-education/real-cost-campaign>. Accessed December 10, 2020.
 96. Truth initiative. Emerging tobacco products. Available at: <https://truthinitiative.org/research-resources/topic/emerging-tobacco-products>. Accessed December 10, 2020.
 97. Sindelar JL. Regulating vaping—policies, possibilities, and perils. *N Engl J Med.* 2020;382(20): e54. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1917065>
 98. US Department of Health and Human Services. *E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General.* Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2016. Available at: https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/2016_SGR_Full_Report_non-508.pdf. Accessed December 9, 2020.
 99. Leventhal AM, Goldenson NI, Cho J, et al. Flavored e-cigarette use and pro-

- gression of vaping in adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(5): e20190789. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0789>
100. Schneller LM, Bansal-Travers M, Goniewicz ML, McIntosh S, Ossip D, O'Connor RJ. Use of fla-vored e-cigarettes and the type of e-cigarette devices used among adults and youth in the US—results from wave 3 of the Population Assessment of Tobacco and Health Study (2015–2016). *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2991. <https://doi.org/10.3390/ijerph16162991>
 101. King BA. Flavors are a major driver of the youth e-cigarette epidemic. *Am J Public Health*. 2020; 110(6):773–774. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305670>
 102. Russell C, McKeganey N, Dickson T, Nides M. Changing patterns of first e-cigarette flavor used and current flavors used by 20,836 adult frequent e-cigarette users in the USA. *Harm Reduct J*. 2018;15(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12954-018-0238-6>
 103. Friedman AS, Xu S. Associations of flavored e-cigarette uptake with subsequent quitting initiation and cessation. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(6):e203826. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3826>
 104. Li L, Borland R, Cummings KM, et al. How does the use of flavored nicotine vaping products relate to progression towards quitting smoking? Findings from the 2016 and 2018 ITC 4CV Surveys. *Nicotine Tob Res*. 2021;ntab033; e-pub ahead of print February 25, 2021. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab033>
 105. Meernik C, Baker HM, Kowitz SD, et al. Impact of non-menthol flavours in e-cigarettes on perceptions and use: an updated systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(10):e031598. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031598>
 106. Du P, Bascom R, Fan T, et al. Changes in flavor preference in a cohort of long-term electronic cigarette users. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(5): 573–581. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201906-472OC>
 107. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, Ren C, Cullen KA, King BA. E-cigarette use among middle and high school students—United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1310–1312. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6937e1>
 108. Warner KE. How to think—not feel—about tobacco harm reduction. *Nicotine Tob Res*. 2019; 21(10):1299–1309. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty084>
 109. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, et al. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017; 171(8):788–797. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1488>
 110. Glasser A, Abudayeh H, Cantrell J, Niaura R. Patterns of e-cigarette use among youth and young adults: review of the impact of e-cigarettes on cigarette smoking. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(10):1320–1330. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty103>
 111. Chan GCK, Stjepanovic D, Lim C, et al. Gateway or common liability? A systematic review and meta-analysis of studies of adolescent e-cigarette use and future smoking initiation. *Addiction*. 2021;116(4):743–756. <https://doi.org/10.1111/add.15246>
 112. Khouja JN, Suddell SF, Peters SE, Taylor AE, Munafo MR. Is e-cigarette use in non-smoking young adults associated with later smoking? A systematic review and meta-analysis. *Tob Control*. 2021;30(1):8–15. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055433>
 113. Keller-Hamilton B, Lu B, Roberts ME, Berman ML, Root ED, Ferketich AK. Electronic cigarette use and risk of cigarette and smokeless tobacco initiation among adolescent boys: a propensity score matched analysis. *Addict Behav*. 2021;114: 106770. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106770>
 114. Bell K, Keane H. All gates lead to smoking: The “gateway theory,” e-cigarettes and the remaking of nicotine. *Soc Sci Med*. 2014;119:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.08.016>
 115. Chapman S, Bareham D, Maziak W. The gateway effect of e-cigarettes: reflections on main criticisms. *Nicotine Tob Res*. 2019;21(5):695–698. <https://doi.org/10.1093/ntr/nty067>
 116. Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP, et al. Common liability to addiction and “gateway hypothesis”: theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend*. 2012; 123(suppl 1):S3–S17. <https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2011.12.018>
 117. Gilbert PA, Kava CM, Afifi R. High-school students rarely use e-cigarettes alone: a sociodemographic analysis of polysubstance use among adolescents in the United States. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(3):505–510. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa037>
 118. Etter J-F. Gateway effects and electronic cigarettes. *Addiction*. 2018;113(10):1776–1783. <https://doi.org/10.1111/add.13924>
 119. Kim S, Selya AS. The relationship between electronic cigarette use and conventional cigarette smoking is largely attributable to shared risk factors. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(7):1123–1130. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz157>
 120. Mendelsohn CP, Hall W. Does the gateway theory justify a ban on nicotine vaping in Australia? *Int J Drug Policy*. 2020;78:102712. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102712>
 121. Khouja JN, Wootton RE, Taylor AE, Smith GD, Munafo MR. Association of genetic liability to smoking initiation with e-cigarette use in young adults: a cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(3): e1003555. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003555>
 122. Foxon F, Selya AS. Electronic cigarettes, nicotine use trends and use initiation ages among US adolescents from 1999 to 2018. *Addiction*. 2020;115(12):2369–2378. <https://doi.org/10.1111/add.15099>
 123. Selya AS, Foxon F. Trends in electronic cigarette use and conventional smoking: quantifying a possible “diversion” effect among US adolescents. *Addiction*. 2021;116(7):1848–1858. <https://doi.org/10.1111/add.15385>
 124. Sokol NA, Feldman JM. High school seniors who used e-cigarettes may have otherwise been cigarette smokers: evidence from Monitoring the Future (United States, 2009–2018). *Nicotine Tob Res*. 2021;ntab102; e-pub ahead of print May 15, 2021. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab102>
 125. Barrington-Trimis JL, Urman R, Berhane K, et al. E-cigarettes and future cigarette use. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160379. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0379>
 126. Wills TA, Gibbons FX, Sargent JD, Schweitzer RJ. How is the effect of adolescent e-cigarette use on smoking onset mediated: a longitudinal analysis. *Psychol Addict Behav*. 2016;30(8):876–886. <https://doi.org/10.1037/adb0000213>
 127. Wills TA, Knight R, Sargent JD, Gibbons FX, Pagano I, Williams RJ. Longitudinal study of e-cigarette use and onset of cigarette smoking among high school students in Hawaii. *Tob Control*. 2017;26(1):34–39. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052705>
 128. Kozlowski LT, Warner KE. Adolescents and e-cigarettes: objects of concern may appear larger than they are. *Drug Alcohol Depend*. 2017; 174:209–214. <https://doi.org/10.1016/j.drugaldep.2017.01.001>
 129. Lee P, Fry J. Investigating gateway effects using the PATH study. *F1000Res*. 2019;8:264. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18354.2>
 130. Miech R, Patrick ME, O'Malley PM, Johnston LD. E-cigarette use as a predictor of cigarette smoking: results from a 1-year follow-up of a national sample of 12th grade students. *Tob Control*. 2017;26(e2):e106–e111. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053291>
 131. Pierce JP, Chen R, Leas EC, et al. Use of e-cigarettes and other tobacco products and progression to daily cigarette smoking. *Pediatrics*. 2021;147(2):e2020025122. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-025122>
 132. Shahab L, Beard E, Brown J. Association of initial e-cigarette and other tobacco product use with subsequent cigarette smoking in adolescents: a cross-sectional, matched control study. *Tob Control*. 2021;30(2):212–220. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055283>
 133. Monitoring the Future. National adolescent drug trends press release: text and tables. Table 3. Trends in 30-day prevalence of use of various drugs in grades 8, 10, and 12. Available at: <http://www.monitoringthefuture.org/data/19data/19drtbl3.pdf>. Accessed December 9, 2020.
 134. England LJ, Aagaard K, Bloch M, et al. Developmental toxicity of nicotine: a transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 72:176–189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.013>
 135. Thorpe HHA, Hamidullah S, Jenkins BW,

- Kho-khar JY. Adolescent neurodevelopment and substance use: receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacol Ther.* 2020;206:107431. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107431>
136. Yuan M, Cross SJ, Loughlin SE, Leslie FM. Nicotine and the adolescent brain. *J Physiol.* 2015; 593(16):3397–3412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>
137. Ren M, Lotfipour S. Nicotine gateway effects on adolescent substance use. *West J Emerg Med.* 2019;20(5):696–709. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.7.41661>
138. Leslie FM. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2020;197:173010. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173010>
139. Gentzke AS, Wang TW, Jamal A, et al. Tobacco product use among middle and high school students—United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1881–1888. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6950a1>
140. Miller TJ. The harm-reduction quandary of reducing adult smoking while dissuading youth initiation. *Am J Public Health.* 2020;110(6):788–789. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2020.305688>
141. Chaloupka FJ, Sweaner D, Warner KE. Differential taxes for differential risks—toward reduced harm from nicotine-yielding products. *N Engl J Med.* 2015;373(7):594–597. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1505710>
142. Ashley DL, Spears CA, Weaver SR, Huang J, Eriksen MP. E-cigarettes: how can they help smokers quit without addicting a new generation? *Prev Med.* 2020;140:106145. <https://doi.org/10.1016/j.pymed.2020.106145>
143. Gottlieb S, Zeller M. A nicotine-focused framework for public health. *N Engl J Med.* 2017;377 (12):1111–1114. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707409>
144. US Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General.* Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276>. Accessed December 13, 2020.
145. Steinberg MB, Bover Manderski MT, Wackowski OA, Singh B, Strasser AA, Delnevo CD. Nicotine risk misperception among US physicians. *J Gen Intern Med.* 2020; epub ahead of print September 1, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06172-8>
146. Koop CE. Don't forget the smokers. *Washington Post.* March 8, 1998. Available at: <https://www.washingtonpost.com/archive/opinions/1998/03/08/dont-forget-the-smokers/3560fbed-880a-45ff-8669-110fd8b63509>. Accessed December 9, 2020.
147. Caputi TL, Smith LR, Strathdee SA, Ayers JW. Substance use among lesbian, gay, bisexual, and questioning adolescents in the United States, 2015. *Am J Public Health.* 2018;108(8):1031–1034. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304446>
148. Caponnetto P, DiPiazza J, Kim J, Maglia M, Polosa R. A single-arm, open-label, pilot, and feasibility study of a high nicotine strength e-cigarette intervention for smoking cessation or reduction for people with schizophrenia spectrum disorders who smoke cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(7):1113–1122. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab005>
149. Centers for Disease Control and Prevention. Burden of cigarette use in the U.S.: current cigarette smoking among US adults aged 18 years and older. Available at: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/resources/data/cigarette-smoking-in-united-states.html>. Accessed December 13, 2020.
150. National Research Council. *Explaining Divergent Levels of Longevity in High-Income Countries.* Washington, DC: The National Academies Press; 2011. <https://doi.org/10.17226/13089>
151. Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The association between income and life expectancy in the United States, 2001–2014 [erratum in JAMA. 2017;317(1):90]. *JAMA.* 2016;315(16): 1750–1766. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4226>
152. Tam J, Warner KE, Meza R. Smoking and the reduced life expectancy of individuals with serious mental illness. *Am J Prev Med.* 2016;51 (6):958–966. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.06.007>
153. Giovenco DP. Different smokes for different folks? E-cigarettes and tobacco disparities. *Am J Public Health.* 2019;109(9):1162–1163. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.305250>

Esta es una traducción literal del informe.
Traducido al español por:

