

Efectos en la salud del cigarrillo electrónico y el tabaco calentado

Health effects of electronic cigarette and heated tobacco

Marta Arroyo-Cózar^{1*}, Rosa M. Mirambeaux-Villalona² y Grupo de Tabaquismo de Neumomadrid

¹Servicio de Neumología, Hospital Universitario Infanta Cristina; ²Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, España

Cigarrillo electrónico

Histopatología

E-cigarette use, small airway fibrosis, and constrictive bronchiolitis.

Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, O'Donnell WJ, Soskis A, Ziehr DR, et al. NEJM Evid. 2022;1(6):10.1056/evidoa2100051.

Los cigarrillos electrónicos se han convertido en la última década en un problema de salud pública por las graves secuelas que se evidencian en los consumidores, teniendo en cuenta además que un gran número de estos son jóvenes, dado el gran crecimiento exponencial de su popularidad.

El objetivo de este grupo de investigadores es evaluar por primera vez microscópicamente el tejido pulmonar de usuarios de cigarrillo electrónico en busca de enfermedades crónicas. Su investigación muestra que pueden producirse anomalías histopatológicas crónicas tras la exposición a nicotina por vapeo y un daño potencial pulmonar con consecuencias para la salud a largo plazo.

En este estudio se analiza una cohorte de cuatro pacientes que habían consumido cigarrillo electrónico entre tres y ocho años. Les realizan una anamnesis detallada, junto con pruebas funcionales respiratorias (PFR), tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y biopsia pulmonar quirúrgica.

De los resultados obtenidos destaca que en todos los sujetos se demuestra obstrucción de vías respiratorias pequeñas y síntomas similares al asma. En cuanto a la

anatomía patológica, se objetiva fibrosis de vías respiratorias con bronquiolitis constrictiva y sobreexpresión significativa de la proteína MUC5AC.

Tras los hallazgos encontrados, tres de los pacientes abandonaron el hábito tabáquico. Posteriormente, se les revisa entre uno y cuatro años después del cese, encontrando una reversión parcial con mejoras tanto en la TACAR como en las FPR. De este modo los autores aportan un poco de luz, resaltando que dejar de fumar puede ser beneficioso y ayudar a revertir parte de la enfermedad.

Inmunología

Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages.

Scott A, Lugg S, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY, et al. Thorax. 2018;73:1161-9.

El cigarrillo electrónico está compuesto por diferentes partes: boquilla, cartucho o reservorio o tanque (en función de la generación a la que pertenezcan y dónde está contenido el líquido), batería y atomizador. Este último se encarga de calentar la solución líquida, formando un aerosol que se inhala por el usuario. Así, se imita a los cigarrillos convencionales simulando el acto de fumar, y parte de este vapor se emite también al ambiente.

En cuanto a objetivo y metodología, en este trabajo se busca replicar los potenciales efectos de la exposición del consumidor usando una técnica de condensado de vapor *in vitro*.

*Correspondencia:

Marta Arroyo-Cózar

E-mail: m_arroyo_cozar@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-09-2023

Fecha de aceptación: 28-11-2023

DOI: 10.24875/RPR.23000036

Disponible en internet: 13-03-2024

Rev Pat Resp. 2024;27(1):31-35

www.revistadepatologiarrespiratoria.org

1576-9895 / © 2023 Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. NEUMOMADRID. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Algunos de los resultados más relevantes hallados son que la exposición a este aerosol del cigarrillo electrónico induce cambios celulares y funcionales en los macrófagos alveolares, similares a los que se producen en fumadores de cigarrillos convencionales o enfermos que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, se demuestra aumento de la muerte celular en cuanto a necrosis y apoptosis, aumento de la producción de sustancias químicas inflamatorias como citocinas y quimiocinas, y un impulso de la producción de radicales libres de oxígeno. También se encuentra que se produce inhibición de la fagocitosis, lo que sugiere que los usuarios podrían sufrir un peor aclaramiento bacteriológico.

En consecuencia, todos estos hallazgos inducidos por el vapor del cigarrillo electrónico provocan un estado inflamatorio en los macrófagos alveolares. Y destaca un incremento de la citotoxicidad causado por el propio proceso de vapear en sí mismo.

Aunque este artículo tiene algunas limitaciones reconocidas. Se ha usado unos niveles de exposición que podrían no ser los fisiológicos, la determinación de la dosis óptima de exposición a nicotina es difícil de determinar, el modelo representa una exposición aguda (y no una crónica), y no evalúan efectos de posibles saborizantes.

Como conclusión final, este estudio objetiva un daño significativo en las células vitales del sistema inmunitario, al menos *in vitro* en condiciones de laboratorio. Por tanto, pese a que es necesario ampliar la investigación respecto a los efectos de la exposición al cigarrillo electrónico *in vivo* en humanos, este grupo de autores sugiere precaución respecto a la ampliamente extendida idea de que los cigarrillos electrónicos sean más seguros.

Patogenia

Vaping-related acute parenchymal lung injury: a systematic review.

Jonas AM, Raj R. *Chest*. 2020;158:1555-65.

En 2019, la enfermedad conocida como daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos-vapeadores (EVALI), produjo un brote en EE.UU. que causó 68 muertes y 2.807 hospitalizados. Entre las sustancias añadidas al cigarrillo electrónico-vapeador predominaban los tetrahidrocanabinoides (THC) y la nicotina.

Esta es una enfermedad pulmonar aguda o subaguda, grave y potencialmente mortal. La causa de la EVALI aún está en investigación. Inicialmente se achacó al acetato de vitamina E, un tipo de aceite que se emplea para espesar los productos para vapear (sobre todo THC), ya que se encontró en el lavado broncoalveolar (BAL) de

muchos de los enfermos. Pero no puede descartarse la contribución de otras sustancias, como los productos químicos usados en las sustancias inhaladas, los vapores y los metales que componen el cigarrillo electrónico.

El objetivo de esta revisión es abordar los patrones clínicos, radiológicos e histopatológicos del daño agudo pulmonar causado. Su diagnóstico es de exclusión, por medio de una serie de criterios de probabilidad clínica que debe cumplir el caso para clasificarse como confirmado o probable.

Los síntomas pueden comenzar días o semanas después del uso. Puede cursar con un cuadro tan florido como: tos, disnea, hipoxemia, dolor torácico, dolor abdominal, taquicardia, taquipnea, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso y/o astenia.

Los hallazgos radiológicos y de anatomía patológica se componen de un amplio espectro heterogéneo de patrones no específicos, como: neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, neumonía organizada, hemorragia alveolar difusa y neumonía intersticial de células gigantes. En las pruebas de imagen, los infiltrados pulmonares como opacidades en la radiografía de tórax y el vidrio esmerilado en la tomografía computarizada torácica son los más típicos.

Un dato importante para realizar diagnóstico diferencial con otras enfermedades es que en la EVALI la mayoría de los enfermos presentan leucocitosis.

La tasa de mortalidad de esta enfermedad es baja y la mayoría de los enfermos se recuperan. Como tratamiento, se usa la oxigenoterapia en todas sus formas y los corticosteroides en ciclos cortos a dosis moderadas. Aunque se precisarían estudios más rigurosos para aclarar el papel de estos últimos.

Recurrent spontaneous pneumothoraces and vaping in an 18-year-old man: a case report and review of the literature.

Bonilla A, Blair AJ, Alamro SM, Ward RA, Feldman MB, Dutko RA, et al. *J Med Case Reports*. 2019;13(1):283.

Aunque los cigarrillos electrónicos están ideados desde el año 1963, no fue hasta 2003 cuando un japonés los produce y lleva al mercado. Desde 2007 ya se pueden comprar *online* también. A pesar de que fueron creados como una alternativa al tabaco tradicional aparentemente más segura, está demostrado que su consumo origina y empeora ciertas patologías respiratorias.

En el año 2012 se publicó por primera vez un caso de neumonía lipoidea, y en 2019 uno de neumonía eosinofílica, secundarias al consumo de cigarrillo electrónico.

Al producir irritación de las vías respiratorias, agrava enfermedades como la EPOC, la fibrosis quística y el

asma. Causa en todas ellas un incremento de síntomas como tos, hipersecreción de moco y opresión, además de acelerar las exacerbaciones y el declive funcional. Incluso, con el crecimiento exponencial de su uso en adolescentes, se ha desarrollado una mayor incidencia de algunas enfermedades respiratorias como el asma en este grupo poblacional.

Este es el primer artículo donde se documenta una posible contribución del vapeo al origen de un neumotórax espontáneo, y su objetivo es dar a conocer la posible asociación entre el consumo de cigarrillo electrónico y padecer esta patología.

El 85% de los casos de neumotórax espontáneo suceden en fumadores, ya que el tabaquismo es el principal factor de riesgo para desarrollarlo, llegando a incrementar el riesgo relativo de que se produzca en 22 veces más en comparación con la población no fumadora. La marihuana y los dispositivos electrónicos comparten ciertos efectos y fisiopatología similares al cigarrillo convencional, contribuyendo a elevar este riesgo.

Por otro lado, está demostrada la relación dosis-respuesta con el consumo de cigarrillo convencional y neumotórax, así como que el cese tabáquico reduce el riesgo de recurrencia.

El cigarrillo electrónico puede alterar la expresión génica del sistema inmunitario respiratorio y provocar aumento de los niveles de enzimas implicadas en la lesión tisular, pero su repercusión exacta respecto al perfil transcripcional y las propiedades de cicatrización de heridas de la pleura aún no es bien conocida.

Sin embargo, hay que tener en cuenta, como bien detallan los autores, que en el caso que exponen el paciente también había realizado un consumo ocasional previo de marihuana. Los cambios preexistentes en vía respiratoria originados por el consumo de marihuana también pueden contribuir a desarrollar una mayor susceptibilidad a neumotórax espontáneo en consumidores crónicos de cigarrillos electrónicos.

Finalmente, el trabajo destaca que muchos jóvenes usuarios de cigarrillo electrónico desconocen los riesgos que implican para la salud estos productos. En conclusión, debemos ser conscientes de que los cigarrillos electrónicos no son inocuos para el organismo y provocan lesiones a diferentes niveles.

Cardiovascular risk of electronic cigarettes: a review of preclinical and clinical studies.

Buchanan ND, Grimmer JA, Tanwar V, Schwieterman N, Mohler PJ, Wold LE. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):40-50.

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo prevenible en relación con la morbilidad y mortalidad

cardiovascular. Los hallazgos actuales disponibles en la literatura apoyan que los cigarrillos electrónicos no son una alternativa libre de daño frente a los cigarrillos convencionales.

El objetivo de esta revisión pretende aclarar el impacto en la fisiología cardiovascular del uso del cigarrillo electrónico, mediante el análisis de los datos preclínicos y clínicos más importantes extraídos de estudios epidemiológicos recientes y relevantes, realizados a corto y largo plazo. Además, se evalúan los potenciales riesgos cardiovasculares asociados con la exposición aguda y crónica al vapor del cigarrillo electrónico.

Como resultados, encuentra que el consumo de cigarrillo electrónico aumenta el riesgo de desarrollar infarto miocárdico al doble (*odds ratio*: 1.79), así como que también es mayor el de arritmias y agregación plaquetaria, lo cual se traduce en una mayor trombogénesis secundaria.

Respecto a problemas vasculares, con la inhalación del aerosol se produce más inflamación y disfunción endotelial, estrés oxidativo, daño vascular, rigidez arterial y aterosclerosis. Y en cuanto a cambios hemodinámicos, se objetiva un aumento de la hipertensión arterial y de la frecuencia cardíaca.

En conclusión, los estudios presentados en este artículo muestran que los cigarrillos electrónicos pueden inducir efectos negativos cardiovasculares por medio de varios mecanismos. A su vez, individualmente y en combinación unos con otros, estos efectos sugieren vías por las que el uso crónico de cigarrillos electrónicos podría incrementar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice.

Tang MS, Wu XR, Lee HW, Xia Y, Deng FM, Moreira AL, et al. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116:21727-31.

Entre los componentes del cigarrillo electrónico puede encontrarse glicerina, propilenglicol, nicotina y saborizantes. A su vez, el aerosol generado por este dispositivo contiene sustancias tóxicas y carcinogénicas, como: nitrosaminas, metales pesados, componentes orgánicos volátiles, nanopartículas, benceno y carbonilos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, acroleína, acetaldehído y formaldehído.

Tang y su grupo demuestran en un trabajo previo que dicho aerosol induce mutaciones del ADN e inhibición de su capacidad de restauración. Su objetivo en este artículo es analizar qué ocurre con el posible desarrollo de carcinomas mediante la exposición de ratones a estos dispositivos con y sin nicotina durante 54 semanas.

Se recluta una muestra total de 85 ratones, que fueron asignados aleatoriamente a tres grupos.

Con respecto a los resultados más relevantes del estudio, de 40 ratones expuestos al vapor de cigarrillos electrónicos con nicotina, 9 (el 22,5% de la muestra) desarrollan adenocarcinoma pulmonar y 23 (el 57,5 %) hiperplasia de vejiga. Ninguno de los 18 ratones expuestos al mismo vapor de cigarrillos electrónicos pero sin nicotina desarrolla cáncer de pulmón y solo uno presenta hiperplasia urotelial.

Como conclusión aportan que debe investigarse más el aerosol de los cigarrillos electrónicos antes de que considerarlos seguros o comercializarlos como si lo fueran, dado que a pesar de que los datos hallados en ratones no pueden compararse con la enfermedad en humanos, no puede descartarse que a largo plazo pudieran inducir la aparición de cáncer en consumidores y fumadores pasivos.

Tabaco calentado

Etiología

Effect of the IQOS® electronic cigarette device on susceptibility to *S. pneumoniae* infection.

Miyashita L, Grigg J. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):AB28.

Dado que se predice que podría haber una correlación positiva entre el uso de IQOS® y la aparición de enfermedades respiratorias, el objetivo de este trabajo es analizar los efectos de la exposición a este producto tras aplicar sus emisiones a cultivos celulares *in vitro*.

En cuanto a la metodología del estudio, las células del epitelio nasal son expuestas al extracto de IQOS® durante 2,5 horas antes de medir la expresión de factor activador de plaquetas (PAFR) por medio de anticuerpos monoclonales y de citometría de flujo. Entre sus resultados, se demuestra que se incrementa significativamente la expresión del receptor nasal PAFR.

Este receptor posteriormente es utilizado por las bacterias *Streptococcus pneumoniae* para adherirse a las células nasales epiteliales de la vía aérea, lo que conduce a una mayor vulnerabilidad a infecciones del tracto respiratorio, e incluso podría provocar más agudizaciones asmáticas inducidas por enfermedades respiratorias.

Es ya conocido que *in vitro* el PAFR está significativamente regulado por inductores de estrés oxidativo tales como el humo del cigarrillo tradicional, y que

sucede lo mismo con el vapor del cigarrillo electrónico. De hecho, el autor principal había realizado previamente una investigación voluntaria en humanos donde concluía que el vapor del cigarrillo electrónico incrementaba esta expresión del PAFR, produciendo dicho mecanismo de ayuda para incrementar la adhesión neumocócica pulmonar.

En conclusión, esta sobreexpresión del receptor PAFR es la razón por la cual se sugiere que el consumo de IQOS® podría conllevar un incremento de la sensibilidad a las infecciones neumocócicas, y que la exposición a sus emisiones sería tan dañina para las células respiratorias humanas como ocurre con las del cigarrillo electrónico y el cigarrillo convencional.

Patogenia

IQOS® exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette.

Sohal SS, Eapen MS, Naidu VGM, Sharma P. ERJ Open Res. 2019;5:00159-2018.

Los productos de tabaco calentado (también llamado *heat-not-burn* [HNB]) calientan el tabaco sin llegar a quemarlo, a temperaturas que evitan combustión, pero liberan un aerosol similar al de un cigarrillo convencional. Además, hay muchas sustancias tóxicas que pueden encontrarse tanto en los componentes del IQOS® como en el vapor generado.

IQOS® está compuesto por tres partes principales: el dispositivo cilíndrico hueco, los minicigarrillos o *heets* que se insertan en él, y un cargador de bolsillo.

Este dispositivo contiene a su vez una lámina de platino que se encarga del calentamiento mediante un *software* específico que controla este proceso, un botón para activarlo y una batería. Los *heets* están constituidos por dos filtros, un tubo hueco de acetato y tabaco reconstituido.

El objetivo de este estudio es analizar los efectos de la exposición tanto a IQOS® como a cigarrillo electrónico y cigarrillos convencionales en células humanas del epitelio bronquial y músculo liso *in vitro*.

Como resultados, los autores encuentran como hallazgos más relevantes de la investigación un aumento del estrés oxidativo e inflamación, del número de infecciones y del remodelamiento de la vía aérea, así como una mayor transición del epitelio mesenquimal y una alteración de la función mitocondrial.

Finalmente, según sus datos deducen que los dispositivos HNB se comportan de una manera muy similar a los cigarrillos electrónicos y los convencionales.

IQOS® tendría el potencial de alterar funciones fisiológicas pulmonares, lo que puede conllevar enfermedades pulmonares crónicas e incluso conducir a procesos cancerígenos, además de acrecentar las infecciones respiratorias.

Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS® heatstick to the same extent as by cigarette smoke.

Nabavizadeh P, Liu J, Havel CM, Ibrahim S, Derakhshandeh R, Iii PJ, et al. *Tob Control*. 2018; 27:s13-s19.

La campaña de mercado para anunciar IQOS® lanzada internacionalmente fue afirmar que este producto reducía el daño provocado en salud respecto a otras formas de fumar.

Entre los componentes del vapor generado y los minicigarrillos, se encuentran: glicerina y propilenglicol, saborizantes, humectantes, aditivos, alquitrán y nicotina (en una concentración similar al cigarrillo convencional), metales, gases, componentes orgánicos volátiles, nitrosaminas e hidrocarburos aromáticos policíclicos (como el acenafteno).

Dado lo previo, mediante el siguiente estudio se busca como objetivo principal determinar los efectos que este dispositivo causaba a nivel cardiovascular, realizando una comparación entre la exposición al aerosol de IQOS® frente a la del humo del cigarrillo convencional.

Respecto a la metodología, los investigadores usan un modelo experimental animal con ratas anestesiadas, y analizan la dilatación arterial mediada por flujo, medida definida como el porcentaje de vasodilatación arterial que ocurre en respuesta a un incremento de flujo sanguíneo. En este trabajo se incluyen un total de ocho ratas seleccionadas dentro de un grupo de características específico.

De los resultados obtenidos destacan que aplicar emisiones de IQOS® en animales afecta a la función

endotelial vascular y provoca una alteración de la dilatación arterial, ambas de forma similar a la alteración que provoca el tabaco manufacturado.

De este modo, se infiere para concluir que el carácter tóxico de la exposición al aerosol de IQOS® genera riesgo cardíaco y arterosclerosis. Por consiguiente, pese al gran esfuerzo de la industria tabacalera por presentar estos dispositivos como más inocuos, parece que el uso del tabaco calentado podría no evitar necesariamente los efectos adversos cardiovasculares de fumar cigarrillos.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.