

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Grado en Ciencias Ambientales

Facultad de Ciencias Experimentales

IDENTIFICACIÓN DE LA PELIGROSIDAD DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS CONTENIDAS EN LOS AEROSOLLES GENERADOS DURANTE EL CONSUMO DE CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Trabajo de Fin de Grado

Daniel Muñoz Ortiz

Elche, julio de 2022

Curso académico 2021-2022

Código de Investigación Responsable: TFG.GCA.MÁSS.DMO.220612

Director: Miguel Ángel Sogorb Sánchez (Área de Toxicología)

Instituto de Bioingeniería y Departamento de Biología Aplicada

MIGUEL ÁNGEL SOGORB SÁNCHEZ, Catedrático de Universidad del Área de Toxicología del Departamento de Biología Aplicada e investigador del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

CERTIFICA:

que don Daniel Muñoz Ortiz, estudiante del Grado en Ciencias Ambientales por la Universidad Miguel Hernández de Elche, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado *“Identificación de la peligrosidad de las sustancias químicas contenidas en los aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos”* incluido en la presente memoria de Trabajo de Fin de Grado.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, expido y firmo la presente certificación,

En Elche, junio de 2022

Profesor Miguel Ángel Sogorb Sánchez

AGRADECIMIENTOS

Gracias mi tutor Miguel Ángel Sogorb Sánchez por acogerme en este trabajo, por la paciencia a la hora de esperar noticias mías y por su disposición para ayudar siempre y por resolverme las dudas que aparecían a última hora.

Gracias a mi familia y amigos por cuidarme.

A S. por hacerme desconectar cuando lo necesitaba y por estar siempre.

ABREVIATURAS

CDC = Centro para la prevención y control de la enfermedad (por *Centers for Disease Control and Prevention*)

CL₅₀ = Concentración letal 50 (concentración de una sustancia que causa un 50% de mortalidad)

EVALI = Daño pulmonar asociado al cigarrillo electrónico o vapeo (por *E-cig or Vaping Associated Lung Injury*)

FDA = Administración de Alimentos y Medicamentos (por *Food Drug Administration*)

NYTS = Encuesta nacional del tabaco en jóvenes (por *National Youth Tobacco Survey*)

TFG = Trabajo Fin de Grado

OECD = Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos

RESUMEN

El consumo de cigarrillos electrónicos mediante la técnica del vapeo está en auge en los últimos años. Posiblemente una de las causas del incremento del consumo de estos cigarrillos electrónicos es que se publiciten como alternativas inocuas, o al menos más saludables, al consumo de tabaco tradicional. Pero esta estrategia de márketing no está en absoluto científicamente justificada. En este Trabajo Fin de Grado hemos identificado mediante una búsqueda bibliográfica un total de 127 diferentes sustancias químicas en los aerosoles generados mediante vapeo. Muchas de estas sustancias son tóxicas por inhalación, aunque parece que el riesgo de sufrir efectos adversos es bajo. Algunas sustancias son también tóxicas para la reproducción, y el riesgo para la reproducción derivados del consumo de cigarrillos electrónicos no está caracterizado ni evaluado. También se han encontrado una gran cantidad de sustancias genotóxicas y carcinogénicas que actuarían sin umbral de toxicidad y por lo tanto pondrían en riesgo la salud de los fumadores tanto activos como pasivos.

Palabras clave: cigarrillo electrónico, vapeo, evaluación de riesgos, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para la reproducción.

SUMMARY

The consumption of electronic cigarettes through the vaping technique has been on the rise in recent years. Possibly one of the causes of the increase in the consumption of these electronic cigarettes is that they are advertised as harmless alternatives, or at least healthier, to the consumption of traditional tobacco. However, this marketing strategy is not at all scientifically justified. In this Final Degree Project, we have identified, through a bibliographic search, 127 different chemical substances in the aerosols generated by vaping. Many of these substances are toxic by inhalation, although the risk of adverse effects appears to be low. Some of these substances are also reprotoxic, and the reproductive risk from e-cigarette use is still uncharacterized and non-assessed. A large number of genotoxic and carcinogenic substances have also been found that act without a toxicity threshold and therefore put the health of both active and passive smokers at risk.

Keywords: e-cigarette, vaping, risk assessment, genotoxicity, carcinogenicity, reprotoxicity.

Índice

1	INTRODUCCIÓN	- 7 -
1.1	¿Qué es un cigarrillo electrónico?	- 8 -
1.2	Uso de cigarrillos electrónicos	- 9 -
1.3	Regulación del uso de cigarrillos electrónicos	- 10 -
2	ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	- 11 -
2.1	Antecedentes	- 12 -
2.2	Objetivo	- 13 -
3	MATERIALES Y MÉTODOS	- 15 -
3.1	Composición de vapores y aerosoles generados en vapeadores	- 16 -
3.2	Clasificación de sustancias contenidas en vapores y aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 16 -
4	RESULTADOS	- 17 -
4.1	Gases y sustancias volátiles detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 19 -
4.2	Carbonilos y fenoles detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.....	- 21 -
4.3	Sustancias orgánicas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.....	- 21 -
4.4	Sustancias semivolátiles detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.....	- 21 -
4.5	Dioxinas y benzofuranos detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.....	- 25 -
4.6	Hidrocarburos aromáticos policíclicos detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 25 -
4.7	Aminas aromáticas y heterocíclicas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 25 -
4.8	Nicotina y otras sustancias relacionadas detectadas en aerosoles durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 29 -
4.9	Nitrosaminas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos	- 29 -
4.10	Metales detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.....	- 29 -
5	DISCUSIÓN	- 33 -
5.1	Toxicidad aguda por inhalación y por aspiración.....	- 34 -
5.2	Toxicidad a la reproducción.....	- 35 -
5.3	Mutagenicidad y carcinogenicidad.....	- 35 -
6	CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN FUTURA	- 36 -
6.1	Conclusiones	- 37 -
6.2	Proyección futura	- 37 -
7	BIBLIOGRAFÍA	- 38 -
	ANEXO: Autorización de la Oficina de Investigación Responsable	



1 INTRODUCCIÓN

1.1 ¿Qué es un cigarrillo electrónico?

Un cigarrillo electrónico es un dispositivo que puede utilizarse para el consumo de un vapor o aerosol que contenga nicotina a través de una boquilla. Los cigarrillos electrónicos también son conocidos como vapeadores, que son dispositivos para vapear, término que el diccionario de la Real Academia Española define como “*aspirar y despedir, en sustitución del tabaco, el vapor aromatizado que genera un dispositivo electrónico*”.

Los vapeadores son dispositivos que contiene un líquido (una mezcla de diversas sustancias que puede contener o no nicotina además de otras sustancias como propilenglicol, glicerina y aromatizantes) y que, mediante un sistema electrónico con una batería y un atomizador, vaporizan la mezcla que es inhalada por el consumidor simulando el consumo de cigarrillos de tabaco tradicionales. Parte del vapor o aerosol inhalado es absorbido por el consumidor en los pulmones y parte es exhalado y liberado al medio ambiente (Ministerio de Sanidad, 2022). La Figura 1 muestra un esquema explicativo de un vapeador y sus componentes.

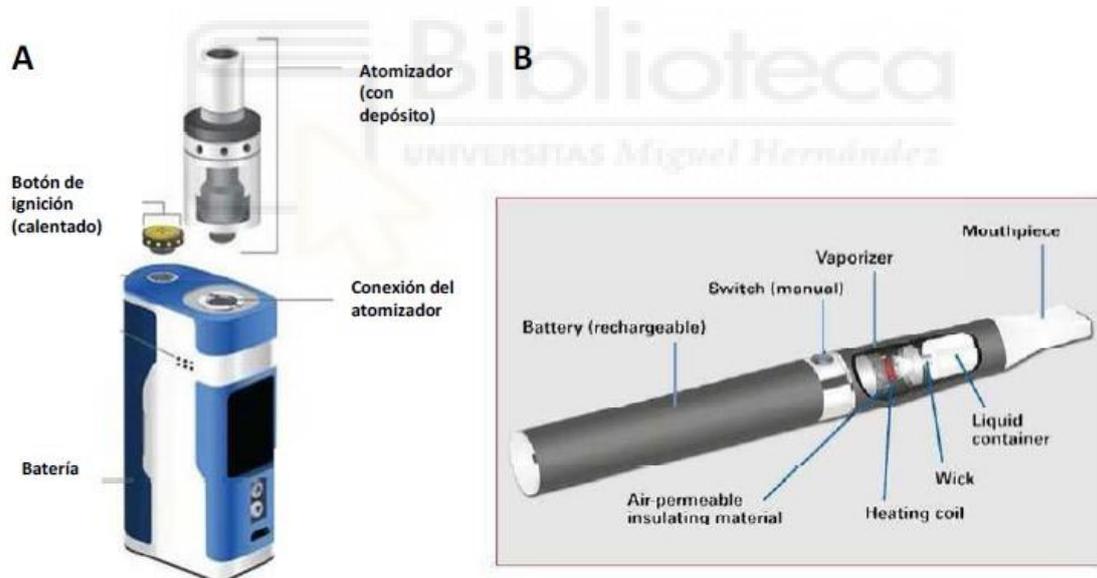


Figura 1: Vapeador. Tomado de Martín Pérez (2022).

Los vapeadores no contienen tabaco, pero si pueden contener componentes químicos de éste, como la nicotina. Es por esto por lo que la Agencia para la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América los clasifica como “*productos de tabaco*” (FDA 2021).

1.2 Uso de cigarrillos electrónicos

En los últimos años se ha notado un crecimiento de consumidores de estos vapeadores, la mayoría de estos consumidores son jóvenes, o fumadores, fumadores que quieren dejar de fumar o exfumadores. Según la encuesta National Youth Tobacco Survey (NYTS) (realizada entre enero y mayo de 2021 entre estudiantes de secundaria y preparatoria en los Estados Unidos de América) los cigarrillos electrónicos fueron el producto de tabaco más utilizado, en concreto lo fue por un total de 2,06 millones (7,6%) del total de encuestados, a una distancia considerable del segundo producto más utilizado, el tabaco, que fue consumido por 410.000 (1,5 %) encuestados (Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021)). Esta encuesta detectó también que la popularidad de los vapeadores se incrementó en un 500% con respecto a los datos obtenidos en la misma encuesta en 2019. La encuesta alertó también del hecho de que dos de cada cinco estudiantes utilizaban cigarrillos electrónicos frecuentemente y uno de cada cuatro lo utilizaba a diario (Figura 2).

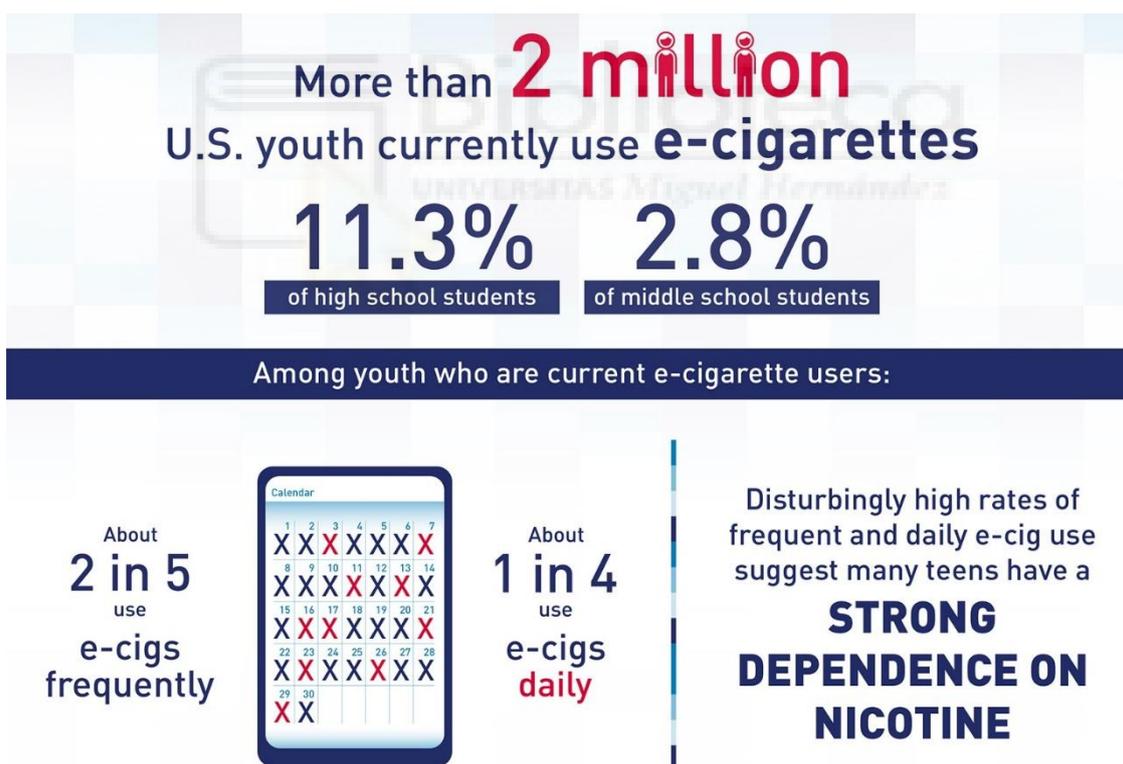


Figura 2: Algunos datos extraídos de la encuesta Annual National Youth Tobacco Survey del año 2021. Tomado y modificado de CDC (2021).

Parte de los motivos del incremento del consumo de cigarrillos electrónicos es debido a estrategias de marketing basadas en una supuesta inocuidad o una menor peligrosidad que

el tabaco tradicional, así como de ser una posible vía de abandono del hábito de fumar tabaco (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018).

No obstante, la seguridad de los vapeadores no ha sido todavía ni mucho menos demostrada, lo que hace que el claro incremento de consumo de estos productos, especialmente en adolescentes, suponga un peligro potencial para la Salud Pública debido a los potenciales efectos nocivos de la nicotina sobre el cerebro en desarrollo, lo que junto con el riesgo de adicción hace que la utilización de estos productos sea una puerta de entrada al consumo de tabaco tradicional (Center for Tobacco Products United States (2021)).

1.3 Regulación del uso de cigarrillos electrónicos

Los cigarrillos electrónicos son sometidos a una regulación más laxa que los productos de tabaco, tanto a nivel de consumo y venta, como de su publicidad y promoción. Es importante destacar el caso de los Estados Unidos de América donde los vapeadores al principio estaban regulados de una forma más laxa que en la Unión Europea, pero, a raíz de la sucesión de los casos de trastornos respiratorios que se comentan en la sección 2.1 de esta memoria de Trabajo Fin de Grado (TFG) y de ciertos informes de la FDA se prevé modificar su legislación para prohibir la comercialización de líquidos con sabores. De hecho, hay algunos Estados como California y Nueva York que ya los han prohibido en su legislación propia (Ministerio de Sanidad, 2022).

Mientras tanto, la CDC y la FDA recomiendan que no se usen productos de cigarrillos electrónicos que contengan cannabis y que los productos de vapeo nunca sean usados por jóvenes, adolescentes o mujeres embarazadas. Estas agencias recomiendan igualmente que los adultos que actualmente no usan productos de tabaco no empiecen a consumir productos de vapeo (CDC (2020)).



2 ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

2.1 Antecedentes

La seguridad de los cigarrillos electrónicos está siendo cada vez más cuestionada, especialmente en los últimos años. Así, por ejemplo, durante 2019 se alertó sobre la aparición de los primeros casos de la enfermedad conocida como *E-cig or Vaping Associated Lung Injury* o EVALI (CDC (2020)). Así, hasta febrero de 2020 se había notificado en los Estados Unidos de América un total de 2807 casos de EVALI (Figura 3), con 68 fallecimientos en 29 diferentes estados. La causa del EVALI parece relacionada con el acetato de vitamina E, un aditivo en los productos para el vapeo con cannabis, y que ha sido encontrado en el lavado de fluido bronqueo-alveolar de 48 de 51 pacientes con EVALI analizados (CDC (2020)).

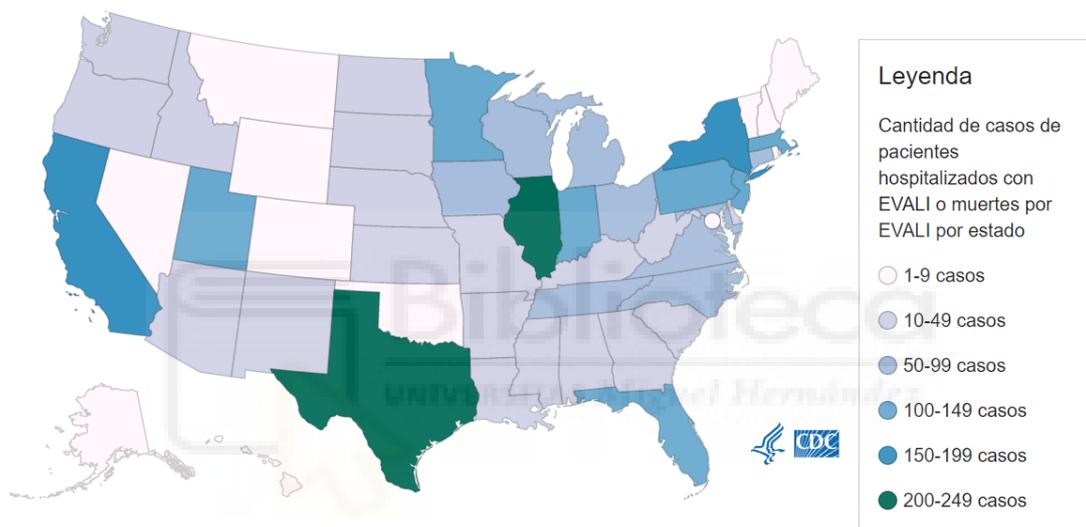


Figura 3: Casos de EVALI notificados por el CDC hasta febrero del 2020. Tomado de CDC (2020).

Además de los casos de EVALI arriba reseñados también se han descrito una gran variedad de efectos adversos relacionados con el consumo de cigarrillos electrónicos. Algunos de estos efectos adversos son (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2018):

1 Efectos cardiovasculares. Existen evidencias en humanos y en estudios con animales de experimentación de que la frecuencia cardiaca y la presión arterial diastólica aumentan ligeramente tras el consumo de cigarrillos electrónicos con nicotina. Por el contrario, no parece que haya efecto sobre la presión arterial sistólica, no se genera disfunción endotelial ni aparición de biomarcadores de estrés oxidativo o rigidez arterial.

2 Enfermedades respiratorias. Atendiendo a los historiales clínicos de pacientes consumidores de cigarrillos electrónicos se ha podido concluir que existen: a) evidencias

limitadas de mejoría en la función pulmonar y los síntomas respiratorios entre los fumadores adultos con asma que cambian de tabaco a los cigarrillos electrónicos total o parcialmente; b) evidencias limitadas para la reducción de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre los fumadores adultos que cambian a los cigarrillos electrónicos total o parcialmente; c) evidencias moderadas de un aumento de la tos y sibilancias en los adolescentes que usan cigarrillos electrónicos; y, d) una asociación entre el uso de cigarrillos electrónicos y un aumento de las exacerbaciones del asma.

3 Enfermedades orales. No hay evidencias que sugieran que cambiar a los cigarrillos electrónicos mejore las enfermedades periodontales en los fumadores de tabaco.

4 Lesiones e intoxicaciones. Existen evidencias de que los dispositivos electrónicos de los cigarrillos pueden explotar y causar quemaduras y lesiones por proyectiles. Este riesgo incrementa significativamente cuando las baterías son de mala calidad, almacenadas incorrectamente, o modificadas por los usuarios. Existen evidencias también de que la exposición por vía dérmica u oral a líquidos de cigarrillos electrónicos puede resultar en efectos adversos para la salud, incluidos, entre otros, convulsiones, lesión cerebral anóxica, vómitos y acidosis láctica.

5 Cáncer. Existen evidencias limitadas en estudios *in vivo* basadas en biomarcadores intermedios de cáncer que sugieren que el uso de cigarrillos electrónicos a largo plazo podría aumentar el riesgo de cáncer. No obstante, todavía no existen evidencias basadas en ensayos de carcinogenicidad según protocolos normalizados OCDE.

6 Mutagenicidad. Existen evidencias limitadas en modelos animales y en células humanas en cultivo de que el aerosol de cigarrillos electrónicos puede ser mutagénico o causar daño al ADN.

2.2 Objetivo

De la información contenida en secciones anteriores de esta memoria de TFG podemos concluir que: 1) Existe un incremento notable del consumo de cigarrillos electrónicos, especialmente en jóvenes y adolescentes; 2) Parte de este incremento del consumo de estos productos se basan en estrategias de marketing en las que se quiere hacer creer al consumidor que estos productos son una alternativa más saludable al consumo de tabaco; 3) La inocuidad de los cigarrillos electrónicos no está en absoluto demostrada y de hecho existen

evidencias que sugieren que estos productos pueden ser peligrosos para la salud humana, lo cual podría desembocar en un peligro para la Salud Pública de la misma índole y potencialmente de la misma magnitud que el consumo de cigarrillos convencionales.

En este contexto este TFG se plantea como **objetivo general estudiar la peligrosidad de las sustancias químicas contenidas en los aerosoles que se generan durante el consumo de cigarrillos electrónicos.**

Para abordar este objetivo general se abordaron los siguientes **objetivos específicos:**

- 1 **Conocer la composición química** de aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos.

- 2 **Analizar la clasificación** de las sustancias químicas encontradas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos para los siguientes peligros: **1) toxicidad aguda por vía inhalatoria; ii) Mutagenicidad; iii) Carcinogenicidad; iv) Toxicidad para la reproducción; y, v) Toxicidad por aspiración.**





3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Composición de vapores y aerosoles generados en vapeadores

Para conocer la composición química de aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos se realizó una búsqueda bibliográfica en Google Académico (<https://scholar.google.es/>). Las palabras empleadas para la búsqueda fueron: “*e-cigarette*”, “*e-cigarette aerosol*”, “*e-cigarette aerosol nicotine*” y “*e-cigarette aerosol composition*”.

3.2 Clasificación de sustancias contenidas en vapores y aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

La clasificación oficial de las sustancias químicas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias notificadas y registradas de la Agencia Europea de Sustancias Químicas¹. Esta base de datos contiene información oficial relativa a clasificación armonizada y/o notificadas de mezclas y preparados químicos. Dada la naturaleza de la exposición se analizó la clasificación de los peligros mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1: Peligros de las sustancias en los aerosoles de cigarrillo electrónico consideradas en este TFG. CL₅₀ = Concentración letal 50.

Peligro	Clasificación categoría	Características
Genotoxicidad para células germinales	1A	Genotóxico para células germinales demostrado en estudios animales y humanos
	1B	Genotóxico para células germinales demostrado en estudios animales
	2	Posible genotóxico
Carcinogenicidad	1A	Carcinogénico demostrado en estudios animales y humanos
	1B	Carcinogénico demostrado en estudios animales
	2	Posible carcinogénico
Tóxico para la reproducción	1A	Tóxico para la reproducción demostrado en estudios animales y humanos
	1B	Tóxico para la reproducción demostrado en estudios animales
	2	Posible tóxico para la reproducción
Toxicidad por aspiración	1	Fatal si se inhala o entra en vías respiratorias
	2	Nocivo si se inhala o entra en vías respiratorias
Toxicidad aguda por inhalación	1	CL ₅₀ < 0.05 mg/L
	2	0.05 mg/L < CL ₅₀ ≤ 0.5 mg/L
	3	0.5 mg/L < CL ₅₀ ≤ 1.0 mg/L
	4	1.0 mg/L < CL ₅₀ ≤ 5.0 mg/L

¹ <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database> (último acceso 23 de junio de 2022)



4 RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica descrita en la sección 3.1 de esta memoria de TFG permitió seleccionar un conjunto de 7 publicaciones centradas en la identificación de los componentes de los aerosoles generados durante el vapeo con cigarrillos electrónicos. Las referencias se muestran en la Tabla 2.

El análisis de la información contenida en las publicaciones presentadas en la Tabla 2 permitió agrupar las sustancias objeto de nuestro interés en diez diferentes grupos, que fueron: gases y volátiles, carbonilos y fenoles, compuestos orgánicos, compuestos semivolátiles, dioxinas y benzofuranos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas y heterocíclicas, nicotina y otras sustancias relacionadas, nitrosaminas y metales.

Tabla 2: Referencias bibliográficas de las que se extrajo la información mostrada en las siguientes secciones de esta memoria de TFG.

Poynton S, Sutton J, Goodall S, Margham J, Forster M, Scott K, Liu C, McAdam K, Murphy J, Proctor C. A novel hybrid tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 1): Product operation and preliminary aerosol chemistry assessment. *Food Chem Toxicol.* 2017; 106(Pt A):522-532.

Margham J, McAdam K, Forster M, Liu C, Wright C, Mariner D, Proctor C. Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chem Res Toxicol.* 2016; 29(10):1662-1678.

Jain RB. Concentrations of cadmium, lead, and mercury in blood among US cigarettes, cigars, electronic cigarettes, and dual cigarette-e-cigarette users. *Environ Pollut.* 2019; 251:970-974.

Cunningham A, McAdam K, Thissen J, Digard H. The Evolving E-cigarette: Comparative Chemical Analyses of E-cigarette Vapor and Cigarette Smoke. *Front Toxicol.* 2020; 2:586674.

Liu X, Joza P, Rickert B. Analysis of Nicotine and Nicotine-Related Compounds in Electronic Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Contributions to Tobacco & Nicotine Research.* 2017; 27(7): 154-167.

Rudd K, Stevenson M, Wieczorek R, Pani J, Trelles-Sticken E, Dethloff O, Czekala L, Simms L, Buchanan F, O'Connell G, Walele T. Chemical Composition and In Vitro Toxicity Profile of a Pod-Based E-Cigarette Aerosol Compared to Cigarette Smoke Applied In Vitro Toxicology. 2020; 11-41.

Bentley M, Maeder S. Chapter 4 - Quantification of HPHCs in ENDP Aerosols. Editor(s): Peitsch MC, Hoeng J. En: *Toxicological Evaluation of Electronic Nicotine Delivery Products.* Academic Press. 2021; 41-81.

En las siguientes secciones de esta memoria se presentan los datos para cada uno de estos diez subgrupos, para cada uno de ellos se ofrece: 1) nombre de la sustancia; 2) número CAS de la sustancia (un número asignado por el Chemical Abstracts Service de la American Chemical Society para identificar inequívocamente una sustancia química); 3) unidades; 4)

cantidad de la sustancia en 200 aspiraciones de humo de cigarrillo electrónico y de aire limpio; y, 5) clasificación asignada a cada sustancia para las categorías descritas en la sección 3.2 junto a su correspondiente frase H (frases asignadas a una clase o categoría de peligro que describen la naturaleza de los peligros de una sustancia).

4.1 Gases y sustancias volátiles detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se identificaron un total de 17 diferentes gases y sustancias volátiles; en todos los casos la concentración de estas sustancias en el vapor o aerosol fue aproximadamente tres veces superior a la encontrada en aire limpio (Tabla 3). Entre estas sustancias encontramos compuestos genotóxicos para células germinales (mutágenos categoría 1B) como el 1,3-butadieno, el benceno o los óxidos de etileno y propileno; así como también posibles compuestos genotóxicos para células germinales (mutágenos categoría 2) como el isopreno y el furano (Tabla 3).

Entre las sustancias volátiles y los gases también se encontraron carcinógenos (categorías 1A (demostrado en estudios epidemiológicos) o 1B (demostrado en estudios con animales)) como la hidracina, el 1,3 butadieno, el isopreno, el acrilonitrilo, el benceno, el cloruro de vinilo, los óxidos de etileno y propileno, el furano y el 2-nitropropano; así como un posible carcinógeno (categoría 2), el acetato de vinilo (Tabla 3).

Se detectaron tres sustancias tóxicas para la reproducción. El monóxido de carbono, que lo es para el desarrollo embrionario y el óxido de etileno que lo es para la fertilidad y la función sexual. Óxido de etileno y el tolueno son sospechosos de dañar el desarrollo embrionario (Tabla 3).

Finalmente, tres sustancias, benceno, el tolueno y el etilbenceno fueron tóxicas por aspiración; y cinco sustancias (amoníaco, hidracina, acrilonitrilo y óxidos de etileno y propileno) resultaron ser tóxicas por inhalación (clasificadas como toxicidad aguda categoría 3) y otras seis (furano, acetato de vinilo, etilbenceno, 2-nitropropano, nitrometano y óxido de propileno) nocivas por inhalación (clasificadas como toxicidad aguda categoría 4).

Tabla 3: Cantidad y clasificación de gases y sustancias volátiles encontradas en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H340 = Puede causar alteraciones genéticas. H341 = Posibilidad de efectos genéticos irreversibles. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H360D = Puede dañar el feto. H360Fd = Perjudica a la fertilidad y se sospecha que puede dañar el feto. H361d = Se sospecha que puede perjudicar al feto. H304 = Puede ser mortal en caso de ingestión y penetración en las vías respiratorias. H331 = Tóxico en caso de inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
CO	630-08-0	mg	1,590	0,477			1A (H360D)		3 (H331)
Amoniaco	7664-41-7	µg	14,60	4,388					3 (H331)
HCN	74-90-8	µg	8,740	2,630					
Hidracina	302-01-2	ng	61,10	20,38		1B (H350)			3 (H331)
1,3-butadieno	106-99-0	µg	0,950	0,285		1A (H350)			
Isopreno	78-79-5	µg	1,350	0,406	1B (H340)	1B (H350)			
Acilonitrilo	107-13-1	µg	1,070	0,319	2 (H341)	1B (H351)			3 (H331)
Benceno	71-43-2	µg	0,560	0,168		1A (H350)		1 (H304)	
Tolueno	108-88-3	µg	2,040	0,612	1B (H340)		2 (H361d)	1 (H304)	
Cloruro de Vinilo	75-01-4	ng	21,90	6,570		1A (H350)			
Óxido de Etileno	75-21-8	µg	1,190	0,359		1B (H350)	1B (H360Fd)		3 (H331)
Óxido de Propileno	75-56-9	ng	520,0	156,0	1B (H340)	1B (H350)			3 (H331)
Furano	110-00-9	µg	0,940	0,280	1B (H340)	1B (H350)			4 (H332)
Acetato de Vinilo	108-05-4	ng	365,0	109,5	2 (H341)	2 (H351)			4 (H332)
Nitrometano	75-52-5	ng	283,0	85,00					
Etilbenceno	100-41-4	µg	5,350	1,600				1 (H304)	4 (H332)
2-Nitropropano	79-46-9	ng	48,40	14,53		1B (H350)			4 (H332)

4.2 Carbonilos y fenoles detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron en aerosoles de cigarrillos electrónicos un total de 8 carbonilos (en una concentración hasta 10 veces superior a la concentración en aire control) y 7 fenoles (en una concentración aproximadamente tres veces superior a la del aire control) (Tabla 4). Se detectaron seis posibles genotóxicos para células germinales (crotonaldehído, hidroquinona, fenol, catecol, formaldehído y acetaldehído), siendo además estos tres últimos carcinógenos (Tabla 4). También fue detectado un posible carcinógeno, la hidroquinona. Entre las 15 sustancias de este grupo, tres fueron tóxicas por inhalación (clasificadas como toxicidad aguda categoría 3) y una cuarta muy tóxica por inhalación (clasificadas como toxicidad aguda categoría 2) (Tabla 4).

4.3 Sustancias orgánicas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron en aerosoles de cigarrillos electrónicos un total de 11 sustancias orgánicas, la mayoría en unas concentraciones hasta 20 veces superiores a las del aire control, excepto en el caso del glicerol, que estuvo presente en una concentración mil veces superior y el glicidol, etilenglicol y dietilenglicol que estuvieron presentes a concentraciones similares a las del aire control (Tabla 5). Se encontraron 3 posibles genotóxicos para células germinales (glicidol, glioxal y metil glioxal), siendo el primero de ellos además carcinogénico y tóxico a la reproducción con capacidad de dañar la fertilidad (Tabla 5). También se encontraron en este grupo tres sustancias tóxicas por inhalación (glicidol, alcohol alílico y acetona) y dos sustancias (diacetil y glioxal) nocivas por la misma vía (Tabla 5).

4.4 Sustancias semivolátiles detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron un total de 8 sustancias semivolátiles en unas concentraciones aproximadamente 3 veces superiores a las del aire control (Tabla 6). La acrilamida y la quinolina son, respectivamente, genotóxica y posible genotóxica para células germinales. (Tabla 6). Ambas son carcinogénicas, al igual el carbamato de etilo. Otras tres sustancias (acetamida, nitrobenceno y benzo(b)furano) son posibles carcinogénicos. Nitrobenceno, acrilamida y estireno son tóxicos o posibles tóxicos para la fertilidad o el desarrollo embrionario (Tabla 6). Otras 4 sustancias resultaron tóxicas o nocivas por inhalación (Tabla 6).

Tabla 4: Cantidad y clasificación de compuestos carbonilos y fenoles encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H330 = Muy tóxico en caso de inhalación. H331 = Tóxico en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Carbonilos									
Formaldehído	50-00-0	µg	24,40	13,38	2 (H341)	1B (H350)			3 (H331)
Acetaldehído	75-07-0	µg	21,10	8,440	2 (H341)	1B (H350)			
Acetona	67-64-1	µg	14,50	21,08					
Acroleína	107-02-8	µg	14,00	1,430					
Propio aldehído	123-38-6	µg	5,300	2,000					
Crotonaldehído	4170-30-3	µg	2,000	1,980	2 (H341)				2 (H330)
Metil etil cetona	78-93-3	µg	13,80	31,45					
Butiraldehído	123-72-8	µg	1,600	1,620					
Fenoles									
Hidroquinona	123-31-9	µg	2,07	0,622	2 (H341)	2 (H351)			
Resorcinol	108-46-3	µg	0,549	0,165					
Catecol	120-80-9	µg	0,856	0,257	2 (H341)	1B (H350)			3 (H331)
Fenol	108-95-2	µg	0,858	0,258	2 (H341)				3 (H331)
p-cresol	106-44-5	µg	0,343	0,103					
m-cresol	108-39-4	µg	0,188	0,056					
o-cresol	95-48-7	µg	0,257	0,077					

Tabla 5: Cantidad y clasificación de compuestos orgánicos encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H360F = Puede perjudicar a la fertilidad. H331 = Tóxico en caso de inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Glicidol	556-52-5	mg	0,002	0,002	2 (H341)	1B (H350)	1B (H360F)		3 (H331)
Mentol	89-78-1	mg	0,053	0,033					
Etileno glicol	107-21-1	mg	0,011	0,011					
Dietilenglicol	111-46-6	mg	0,004	0,004					
Diacetil	431-03-8	µg	0,377	0,087					4 (H332)
Alcohol alílico	107-18-6	ng	1073	67,65					3 (H331)
Glioxal	107-22-2	µg	11,26	0,712	2 (H341)				4 (H332)
Metil Glioxal	78-98-8	µg	9,210	0,460	2 (H341)				
Acetona	513-86-0	µg	0,340	0,340					3 (H331)
Glicerol	56-81-5	mg	315,5	0,310					
Propilenglicol	57-55-6	mg	141,8	0,050					

Tabla 6: Cantidad y clasificación de compuestos semivolátiles encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H340 = Puede provocar defectos genéticos. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que puede provocar cáncer. H360F = Puede perjudicar a la fertilidad. H361d = Se sospecha que puede dañar al feto. H361f = Se sospecha que puede perjudicar a la fertilidad. H331 = Tóxico en caso de inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Acetamida	60-35-5	µg	0,800	0,240		2 (H351)			
Acrilamida	79-06-1	µg	2,030	0,610	1B (H340)	1B (H350)	2 (H361f)		4 (H332)
Etil carbamato	51-79-6	ng	64,30	19,30		1B (H350)			
Piridina	110-86-1	µg	0,899	0,270					4 (H332)
Quinolina	91-22-5	µg	0,108	0,032	2 (H341)	1B (H350)			
Estireno	100-42-5	µg	0,388	0,117			2 (H361d)		4 (H332)
Nitrobenzeno	98-95-3	µg	0,378	0,114		2 (H351)	1B (H360F)		3 (H331)
Benzo(b)furano	271-89-6	µg	0,160	0,048		2 (H351)			

4.5 Dioxinas y benzofuranos detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron un total de 16 dioxinas y benzofuranos que no fueron detectadas en el aire control (Tabla 7). Cinco de las sustancias presentadas en la Tabla 7 están clasificadas como posibles genotóxicas para células germinales, aunque solo una, la 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzodioxina está clasificada como carcinogénica (categoría 1A). Tres benzofuranos son además muy tóxicos por inhalación.

4.6 Hidrocarburos aromáticos policíclicos detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron un total de 11 hidrocarburos aromáticos policíclicos a una concentración aproximadamente tres veces superior a la del aire control (Tabla 8). El benzo(a)pireno puede perjudicar a la fertilidad y dañar al feto, además de inducir genotoxicidad en células germinales. También existe la posibilidad de que causen estas alteraciones el criseno y el benzo(c)fenantreno. Benzo(b)fluoranteno, benzo(k)fluoranteno, dibenz(a,h)antraceno, criseno y el benzo(a)antraceno son hidrocarburos carcinógenos (clasificados como categoría 1B); mientras que naftaleno, indeno(1,2,3-cd)pireno y benzo(c)fenantreno son posibles carcinógenos (clasificados como carcinógenos categoría 2). Por último, el benzo(c)fenantreno resultaría nocivo al inhalarlo y está clasificado como categoría 4 de toxicidad aguda.

4.7 Aminas aromáticas y heterocíclicas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron un total de 8 aminas aromáticas y 7 heterocíclicas a una concentración aproximadamente tres veces superior a la del aire control (Tabla 9). La o-anisidina que es un posible compuesto mutagénico, aunque sí es carcinogénica, al igual que el 2-aminonaftaleno, el 4-aminobifenil, la o-toluidina y la bencidina (Tabla 9). Entre los posibles carcinogénicos encontramos la 2,6-dimetilanilina, el 3-aminobifenil y el 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina (PhIP) (Tabla 9). Por último, la 2,6-dimetilanilina es nociva al inhalarse, siendo la o-toluidina, la o-anisidina, la 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina (PhIP) y 2-amino-6-meildipirido[1,2-a:3',2'-d]imidazol (Glu-P-1) tóxicos por inhalación.

Tabla 7: Cantidad y clasificación de dioxinas y benzofuranos encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). CDD = Clorobenzodioxina. CDF = Clorodibenzofurano. BDL = Por debajo del límite de detección (*below detection limit*). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H330 = Mortal en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
2,3,7,8-Tetra CDD	1746-01-6	pg	2,130	BDL					
1,2,3,7,8-Penta CDD	40321-76-4	pg	2,120	BDL					
1,2,3,4,7,8-Hexa CDD	39227-28-6	pg	2,110	BDL	2 (H341)				
1,2,3,6,7,8-Hexa CDD	39227-28-6	pg	2,270	BDL	2 (H341)				
1,2,3,7,8,9-Hexa CDD	19408-74-3	pg	1,980	BDL					
1,2,3,4,6,7,8-Hepta CDD	35822-46-9	pg	2,080	BDL	2 (H341)				
Octa CDD	3268-87-9	pg	3,050	BDL					
1,2,3,7,8-Penta CDF	57117-41-6	pg	2,040	BDL	2 (H341)				
2,3,4,7,8-Penta CDF	57117-31-4	pg	2,050	BDL		1A (H350)			
1,2,3,4,7,8-Hexa CDF	70648-26-9	pg	2,040	BDL					
1,2,3,6,7,8-Hexa CDF	57117-44-9	pg	1,940	BDL					2 (H330)
2,3,4,6,7,8-Hexa CDF	60851-34-5	pg	2,070	BDL					
1,2,3,7,8,9-Hexa CDF	72918-21-9	pg	2,250	BDL	2 (H341)				
1,2,3,4,6,7,8-Hepta CDF	67562-39-4	pg	1,338	BDL					
1,2,3,4,7,8,9-Hepta CDF	55673-89-7	pg	1,632	BDL					2 (H330)
Octa CDF	39001-02-0	pg	1,846	BDL					2 (H330)

Tabla 8: Cantidad y clasificación de hidrocarburos aromáticos policíclicos encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H340 = Puede provocar defectos genéticos. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H360FD = Puede perjudicar a la fertilidad y el feto. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Naftaleno	91-20-3	ng	1,68	0,503		2 (H351)			
Benzo(a)antraceno	56-55-3	ng	1,22	0,365		1B (H350)			
Criseno	218-01-9	ng	0,779	0,234	2 (H341)	1B (H350)			
Benzo(a)pireno	50-32-8	ng	1,77	0,531	1B (H340)		1B(H360FD)		
Indeno(1,2,3-cd)pireno	193-39-5	ng	1,69	0,506		2 (H351)			
Benzo(c)fenantreno	195-19-7	ng	0,896	0,269	2 (H341)	2 (H351)			4 (H332)
Ciclopenta(c,d)pireno	27208-37-3	ng	1,35	0,405					
Benz(j)aceantrileno	202-33-5	ng	1,73	0,518					
Benzo(b)fluoranteno	205-99-2	ng	2,82	0,845		1B (H350)			
Benzo(k)fluoranteno	207-08-9	ng	1,98	0,593		1B (H350)			
Dibenz(a,h)antraceno	53-70-3	ng	2,07	0,620		1B (H350)			

Tabla 9: Cantidad y clasificación de aminas aromáticas y aminas heterocíclicas encontradas en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H331 = Tóxico por inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Aminas Aromáticas									
1-aminonaftaleno	134-32-7	ng	0,273	0,082					
2-aminonaftaleno	91-59-8	ng	0,119	0,155		1A (H350)			
3-aminobifenil	2243-47-2	ng	0,040	0,032		2 (H351)			
4-aminobifenil	92-67-1	ng	0,048	0,038		1A (H350)			
o-toluidina	95-53-4	ng	0,341	1,132		1B (H350)			3 (H331)
o-anisidina	90-04-0	ng	0,775	0,232	2 (H341)	1B (H350)			3 (H331)
2,6-dimetilanilina	87-62-7	ng	0,209	0,063		2 (H351)			4 (H332)
Benzidina	92-87-5	ng	0,096	0,029		1A (H350)			
Aminas heterocíclicas									
IQ-1 (calbiochem)	331001-62-8	ng	2,730	0,820					
Glu-P-2	67730-10-3	ng	2,010	0,602					
Glu-P-1	67730-11-4	ng	1,590	0,477					3 (H331)
PhIP	105650-23-5	ng	2,430	0,729		2 (H351)			3 (H331)
Trp-P-2	62450-07-1	ng	1,880	0,563					
AaC	77-92-9	ng	2,210	0,664					
Trp-P-1	62450-06-0	ng	1,630	0,490					

4.8 Nicotina y otras sustancias relacionadas detectadas en aerosoles durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se encontró nicotina y otras siete sustancias derivadas en el aerosol del cigarrillo electrónico (Tabla 10). Estas sustancias estuvieron hasta 900 veces más concentradas que en aire control (Tabla 10). Ninguna de las sustancias detectadas pertenecientes a este grupo está clasificada como mutagénica, carcinogénica, tóxica para la reproducción o por aspiración; pero la nicotina es una sustancia muy tóxica por inhalación (clasificada como toxicidad aguda categoría 2) y la normicotina y mismima son nocivas por inhalación (clasificadas como toxicidad aguda categoría 4) (Tabla 10).

4.9 Nitrosaminas detectadas en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

Se detectaron en el aerosol del cigarrillo electrónico un total de 12 nitrosaminas, de las cuales solo la nitrosonornicotina (un posible carcinógeno) y la N-nitrosodimetilamina (carcinógena) estuvieron a concentraciones significativamente superiores a las detectadas en aire control (Tabla 11).

4.10 Metales detectados en aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos

En el aerosol del cigarrillo electrónico se detectaron un total de 12 metales, pero solamente cromo (un posible mutágeno y posible carcinógeno), níquel (un posible carcinógeno) y cobre estuvieron en concentraciones ligeramente superiores a las detectadas en aire control (Tabla 12).

Tabla 10: Cantidad y clasificación de nicotina y sus impurezas encontradas en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H330 = Mortal en caso de inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Nicotina	54-11-5	mg	6,330	0,007					2 (H330)
Nornicotina	5746-86-1	ng	395,0	395,0					4 (H332)
Anatabina	2743-90-0	ng	1093	252,0					
Anabasina	13078-04-1	ng	1871	431,0					
Miosmina	532-12-7	ng	5474	318,0					4 (H332)
Óxido de nicotina	51095-86-4	ng	224,0	224,0					
Cotinina	486-56-6	ng	2167	76,30					
β-Nicotirina	487-19-4	ng	1013	234,0					

Tabla 11: Cantidad y clasificación de nitrosaminas encontradas en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H361 = Se sospecha que perjudicar la fertilidad o dañar al feto.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN					
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh	
Nitrosaminas del tabaco										
Nitrosornicotina	80508-23-2	ng	10,77	2,901		2 (H351)				
Nitrosoanatabina	887407-16-1	ng	2,602	4,228						
Nitrosoanabasina	1133-64-8	ng	0,268	0,268						
4-(N-nitrosometilamina)-1-(3-piridil)-1-butanona	64091-91-4	ng	2,007	3,262		2 (H351)				
Nitrosaminas Volátiles										
N-Nitrosodimetilamina)	62-75-9	ng	4,743	1,779		1B (H350)				
N-Nitrosoetilmetilamina	10595-95-6	ng	2,543	2,543		2 (H351)	2 (H361)			
N-Nitrosodietilamina	7261-97-4	ng	3,083	3,083						
N-Nitrosodisopropilamina)	601-77-4	ng	2,728	2,728						
N-Nitrosodibutilamina	924-16-3	ng	20,74	23,67		2 (H351)				
1-Nitrosopirrolidina	930-55-2	ng	15,86	17,95	2-H341	2 (H351)				
N-nitrosomorfolina	59-89-2	ng	2,751	2,751		2 (H351)	2 (H361)			
N-Nitrosodietanolamina	1116-54-7	ng	22,45	19,70		1B (H350)				

Tabla 12: Cantidad y clasificación de compuestos metálicos encontrados en aerosoles de cigarrillo electrónico. Se muestra la cantidad detectada tras 200 aspiraciones de un aerosol generado quemando una carga de cigarrillo electrónico y de aire blanco en ausencia de dicho aerosol. La clasificación se obtuvo del inventario de clasificación y etiquetado de sustancias químicas disponible en la base de datos de la Agencia Europea de las Sustancias Químicas (ECHA) accesible en: <https://echa.europa.eu/es/information-on-chemicals/cl-inventory-database>. Se muestra la categoría de la clasificación para cada peligrosidad y entre paréntesis la frase de peligro asociada (frase H). Muta = Mutagénesis para células germinales. Carc = Carcinogenicidad. Repr = Toxicidad a la reproducción. Tox Asp = Toxicidad por aspiración. Tox Ag inh = Toxicidad aguda por inhalación. H341 = Se sospecha que provoca defectos genéticos. H350 = Puede causar cáncer. H351 = Se sospecha que provoca cáncer. H360D = Puede dañar el feto. H360F = Puede perjudicar a la fertilidad. H360 FD Puede dañar al feto y perjudicar la fertilidad. H361fd= Se sospecha que puede perjudicar a la fertilidad y al feto. H362 = Efectos sobre la lactancia o a través de ella. H330 = Mortal en caso de inhalación. H331 = Tóxico en caso de inhalación. H332 = Nocivo en caso de inhalación.

Sustancia	CAS	Unidades	Cantidad total/ 200 aspiraciones		CLASIFICACIÓN				
			Aerosol	Aire	Muta	Carc	Repr	Tox Asp	Tox Ag inh
Mercurio	7439-97-6	ng	0,209	0,209			1B (H360D)		2 (H330)
Cadmio	7440-43-9	ng	16,41	16,41	2 (H341)	1B (H350)	2 (H361fd)		2 (H330)
Plomo	7439-92-1	ng	45,99	45,99			1A (H360FD)		
Cromo	7440-47-3	ng	79,73	58,67		2 (H351)	(H362)		
Niquel	7440-02-0	ng	123,4	75,94	2 (H341)	2 (H351)			
Arsénico	7440-38-2	ng	38,07	38,07					3 (H331)
Selenio	7782-49-2	ng	7,896	7,896					3 (H331)
Cobre	7440-50-8	ng	378,1	187,4					
Cobalto	7440-48-4	ng	8,928	8,928	2 (H341)	1B (H350)	1B (H360F)		
Berilio	7440-41-7	ng	9,364	9,364		1B(H350)			2 (H330)
Zinc	7440-66-6	ng	2468	2619					
Hierro	7439-89-6	ng	843,0	805,0					4 (H332)



5 DISCUSIÓN

En este TFG hemos revisado la literatura científica existente para analizar la composición química de aerosoles generados durante el consumo de cigarrillos electrónicos. También hemos caracterizado la peligrosidad para la salud humana de estos aerosoles sobre la base de la clasificación toxicológica de las sustancias individuales que componen estos vapores. Las categorías que se consideraron más relevantes, considerando que la vía de exposición es por inhalación fueron 1) toxicidad aguda; ii) Mutagenicidad; iii) Carcinogenicidad; iv) Toxicidad para la reproducción; y, v) Toxicidad por aspiración.

El análisis bibliográfico nos ha permitido establecer que en el aerosol del cigarrillo electrónico se han detectado hasta 127 diferentes sustancias que se pudieron agrupar como sigue: 17 gases o vapores (Tabla 3); 8 carbonilos y 7 fenoles (Tabla 4), 11 compuestos orgánicos (Tabla 5), 8 compuestos semivolátiles (Tabla 6), 16 organoclorados (dioxinas y benzofuranos) (Tabla 7), 11 hidrocarburos aromáticos policíclicos (Tabla 8), 15 aminas (Tabla 9), nicotina y otras 7 sustancias derivadas (Tabla 10), 13 nitrosaminas (Tabla 11) y 12 metales (Tabla 12). Esta agrupación utiliza un criterio basado en la estructura química y propiedades físicas y no es relevante para analizar la peligrosidad para la salud humana. Por lo tanto, nuestro análisis se basará en las cinco categorías de peligrosidad descritas en el párrafo anterior.

Varias de las sustancias detectadas aparecieron en el aerosol en concentraciones que no eran significativamente diferentes de las concentraciones detectadas de la misma sustancia en el aire control (sin aerosol de cigarrillo electrónico). A continuación, analizaremos la peligrosidad exclusivamente de aquellas sustancias cuya concentración en aerosol era significativamente superior a la concentración en aire limpio.

5.1 Toxicidad aguda por inhalación y por aspiración

Se detectó una gran cantidad de sustancias clasificadas como tóxicas por inhalación. Concretamente, 4 lo fueron de Categoría 2, 14 lo fueron de categoría 3 y 13 de categoría 4. La Tabla 1 muestra el valor de CL_{50} que se debe alcanzar para ser incluido dentro de alguna de las cuatro diferentes categorías. Por ejemplo, para ser clasificado como Categoría 2 la CL_{50} debe ser entre 0.05 y 0.5 mg/L. Las Tablas 3 a 12 muestran la cantidad de cada sustancia concentrada en 200 inhalaciones y podemos observar como las cantidades se mueven en el orden de pg a μ g. Ello sugiere que es bastante improbable que se puedan alcanzar concentraciones que puedan suponer un riesgo significativo de toxicidad aguda o letalidad. Además, dado el alto consumo de estos productos, es muy probable que estos efectos hubieran sido ya detectados, cosa que hasta donde nosotros tenemos conocimiento, no ha ocurrido.

5.2 Toxicidad a la reproducción

Las Tablas 3 a 12 muestran un total de 3 sustancias tóxicas para la reproducción clasificadas como categoría 1B (óxido de etileno, nitrobenzeno y benzo(a)pireno) y otras 3 consideradas como posibles tóxicos a la reproducción y clasificadas como categoría 2 (tolueno, acrilamida y estireno). En su conjunto, las seis sustancias pueden afectar tanto a la fertilidad y función sexual como al desarrollo, e incluso algunas de ellas como el benzopireno o el óxido de etileno, a ambos aspectos de la reproducción.

La información recolectada en este TFG no permite hacer valoraciones sobre el riesgo real de toxicidad a la reproducción, ya que para ello sería necesario derivar dosis sin efecto de cada una de las sustancias y compararlas con la exposición real. Solamente cuando la dosis de referencia fuera inferior a la exposición podríamos especular con un riesgo alto de aparición de efectos adversos sobre la reproducción. Al contrario del caso de los efectos agudos como los discutidos en la sección 5.1, la ausencia de efectos declarados en humanos a pesar del alto consumo, no implica que el efecto no se esté dando, ya que, al tratarse de un efecto crónico, que requeriría más de una dosis y que no se manifestaría inmediatamente después de la exposición, sería muy difícil correlacionar consumo de cigarrillo electrónico con toxicidad a la reproducción.

5.3 Mutagenicidad y carcinogenicidad

Las Tablas 3 a 12 muestran que se ha detectado un gran número de compuestos mutagénicos y cancerígenos clasificados como categorías 1B y 2, habiendo incluso algún caso de categoría 1A (por ejemplo, el 1,3-butadieno, el benceno o cloruro de vinilo entre otros). Cabe recordar que tanto la mutagenicidad como la carcinogenicidad desarrollada a través de mecanismos genotóxicos son efectos adversos sin umbral de toxicidad. Es decir, que al contrario de, por ejemplo, la toxicidad a la reproducción, no existe una dosis umbral que podamos considerar segura y podamos garantizar razonablemente ausencia de efectos para exposiciones por debajo de ese umbral. Por lo tanto, podemos afirmar que el consumo de cigarrillos electrónicos supone un riesgo de aparición de genotoxicidad y mutagenicidad, que, como cualquier efecto adverso, será mayor cuanto mayor sea la exposición (el consumo de cigarrillos electrónicos).

6 CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN FUTURA



6.1 Conclusiones

1 La revisión bibliográfica ha permitido identificar la presencia de hasta 127 diferentes sustancias químicas en aerosoles procedentes de cigarrillos electrónicos.

2 Se han detectado en el aerosol del cigarrillo electrónico varias sustancias que pueden resultar nocivas, tóxicas e incluso mortales por inhalación. Sin embargo, el riesgo de aparición de efectos adversos por exposición aguda parece ser extremadamente bajo.

3 Se han detectado en el aerosol del cigarrillo electrónico varias sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción con capacidad de alterar tanto la fertilidad y la función sexual como el desarrollo embrionario. Es necesario un trabajo posterior para caracterizar el riesgo de aparición de estos efectos.

4 Se han detectado en el aerosol del cigarrillo electrónico varias sustancias clasificadas como mutagénicas y cancerígenas. Dichas sustancias no poseen umbral de toxicidad y por lo tanto la exposición a ellas de fumadores y fumadores pasivos supone un riesgo para su salud. Sería recomendable aplicar medidas de reducción de la exposición en población no fumadora.

6.2 Proyección futura

Sería recomendable hacer una evaluación del riesgo real de aparición de efectos adversos sobre la reproducción y de mutagenicidad y carcinogenicidad. Dicha evaluación se podría abordar inicialmente sobre la base del análisis de las sustancias individuales. Para muchas de estas sustancias la toxicidad es conocida y en el caso de la toxicidad a la reproducción sería factible aplicar protocolos estandarizados de las agencias europeas o mundiales de evaluación de riesgos derivar dosis de referencia (dosis seguras) que fueran posteriormente comparadas con la exposición real para determinar cuál es el riesgo real. Para mutagenicidad y carcinogenicidad sería necesario derivar factores de pendiente que nos permitieran estimar cuál es el riesgo real para una exposición dada.

No obstante, serían necesarios estudios experimentales con animales empleando la inhalación como ruta de exposición. En concreto, un estudio de toxicidad a la reproducción a una generación extendida según el test 443 de la OECD o bien un estudio de toxicidad a la reproducción a dos generaciones según el test 416 además de un estudio combinado de toxicidad crónica y carcinogenicidad según el test 453 de la OECD.



7 BIBLIOGRAFÍA

Bentley M, Maeder S. Chapter 4 - Quantification of HPHCs in ENDP Aerosols. Editor(s): Peitsch MC, Hoeng J. En: Toxicological Evaluation of Electronic Nicotine Delivery Products. Academic Press. 2021; 41-81. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820490-0.00004-3>

Center for Tobacco Products United States (2021b) The Zen Vaper E-Liquids. Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/zen-vaper-e-liquids-llc-621466-11292021>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2020) Brote de lesiones pulmonares asociado al uso de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo. Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/spanish/enfermedad-pulmonar-grave/index.html

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2021) National Youth Tobacco Survey (NYTS). Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/surveys/nyts/index.htm

Cunningham A, McAdam K, Thissen J, Digard H. The Evolving E-cigarette: Comparative Chemical Analyses of E-cigarette Vapor and Cigarette Smoke. *Front Toxicol.* 2020; 2:586674. <https://doi.org/10.3389/ftox.2020.586674>

Food and Drug Administration (FDA) (2022). Results from the Annual National Youth Tobacco Survey. FDA Homepage. Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): <https://www.fda.gov/tobacco-products/public-health-education/youth-and-tobacco>

Jain RB. Concentrations of cadmium, lead, and mercury in blood among US cigarettes, cigars, electronic cigarettes, and dual cigarette-e-cigarette users. *Environ Pollut.* 2019; 251:970-974. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.041>

Liu X, Joza P, Rickert B. Analysis of Nicotine and Nicotine-Related Compounds in Electronic Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Contributions to Tobacco & Nicotine Research.* 2017; 27(7): 154-167. <https://doi.org/10.1515/cttr-2017-0016>

Margham J, McAdam K, Forster M, Liu C, Wright C, Mariner D, Proctor C. 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>

Martín-Pérez PJ (2022) ¿Es más seguro vapear que fumar tabaco? *Diario Infonorte Digital.* Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): <https://www.infonortedigital.com/portada/salud-viva/item/102414-es-mas-seguro-vapear-que-fumar-tabaco>

Ministerio de Sanidad (2022) Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual, evidencia disponible y regulación. Disponible en (último acceso 22 de junio de 2022): <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/InformeCigarrilloselectronicos.pdf>

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2018) *Public Health Consequences of E-Cigarettes.* Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24952>

Poynton S, Sutton J, Goodall S, Margham J, Forster M, Scott K, Liu C, McAdam K, Murphy J, Proctor C. A novel hybrid tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (Part 1): Product operation and preliminary aerosol chemistry assessment. *Food Chem Toxicol.* 2017; 106(Pt A):522-532. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.022>

Rudd K, Stevenson M, Wieczorek R, Pani J, Trelles-Sticken E, Dethloff O, Czekala L, Simms L, Buchanan F, O'Connell G, Walele T. Chemical Composition and In Vitro Toxicity Profile of a Pod-Based E-Cigarette Aerosol Compared to Cigarette Smoke Applied In Vitro Toxicology. 2020; 11-41. <https://doi.org/10.1089/aivt.2019.0015>