

ARTÍCULO ORIGINAL

INTERCAMBIO DESDE LOS CIGARRILLOS CONVENCIONALES A LOS SISTEMAS ELECTRÓNICOS DE ADMINISTRACIÓN DE NICOTINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA CON METAANÁLISIS Y ASPECTOS ECONÓMICOS

Agustín Ciapponi^{1,2,a}, Federico Rodríguez Cairoli^{1,2,b}, Germán Solioz^{1,2,c}, Carlos Rojas-Roque^{1,2,d}, Akram Hernández-Vásquez^{1,2,e}, Alfredo Palacios^{1,2,f}, Ariel Bardach^{1,2,b}

¹ Centro de Investigaciones en Epidemiología y Salud Pública (CIESP), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Buenos Aires, Argentina.

^a Médico, doctor en salud pública; ^b médico especialista en medicina interna, maestro en efectividad clínica; ^c médico cardiólogo; ^d bachiller en economía; ^e maestro en epidemiología; ^f médico, maestro en Gestión y Políticas Públicas; ^g bachiller en economía, maestro en economía.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar cómo y en qué medida se produce un intercambio desde los cigarrillos convencionales (CC) a los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN). **Materiales y métodos.** Se realizó una revisión sistemática hasta agosto de 2019. El desenlace primario fue la proporción de un intercambio completo o parcial de CC a los SEAN y sus aspectos económicos. Los desenlaces secundarios como medidas de resultado fueron la probabilidad de intercambio y la tendencia en el intercambio por países. **Resultados.** Se encontraron 3628 referencias y se incluyeron 49 estudios con datos epidemiológicos y económicos. Los estudios económicos sobre la elasticidad cruzada de precios mostraron que los CC son parcialmente intercambiables por SEAN. La mayoría de los estudios reportaron que la prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos se incrementó con el tiempo. Tres estudios reportaron una reducción significativa de los CC consumidos por día entre fumadores duales (convencionales más SEAN) en comparación con los consumidores de CC. El *odds ratio* ajustado y combinado de dejar los CC entre consumidores de SEAN en comparación con quienes nunca consumieron o lo hicieron en el pasado fue de 1,19 (IC95%: 1,09-1,30; heterogeneidad 0%). Los estudios longitudinales mostraron una creciente prevalencia del uso de cigarrillos electrónicos, principalmente en adolescentes. Se encontró una relación negativa entre el consumo y aumento de precio de CC y electrónicos. **Conclusión.** La probabilidad de dejar de fumar CC entre consumidores habituales de SEAN se incrementó respecto a los consumidores que nunca o que solían consumir SEAN. Estudios económicos reportaron que los cigarrillos electrónicos son parcialmente intercambiables por los CC.

Palabras clave: Sistemas Electrónicos de Liberación de Nicotina; Nicotina; Tabaquismo; Fumar Cigarrillos; Cigarrillo Electrónico a Vapor; Revisión Sistemática; Metaanálisis (fuente DeCS BIREME).

SWITCHING FROM CIGARETTES TO ELECTRONIC NICOTINE DELIVERY SYSTEM: RAPID SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS AND ECONOMIC ASPECTS

ABSTRACT

Objectives. To assess how and in what extent the electronic nicotine delivery systems (ENDS) use substituted the consumption of traditional combustible cigarettes (c-cigarettes, c-cig). **Materials and Methods.** We performed a systematic review of the literature up to August 2019 in scientific databases. Primary outcomes were proportion of complete or partial substitution of conventional to electronic cigarettes and related economic aspects. Secondary outcomes were odds ratio of substitution and country-wise time trends. **Results.** We retrieved 3,628 references and included 49 studies, providing economic and epidemiological data. Economic studies of cross-price elasticity showed that combustible cigarettes are partially substitutable for electronic cigarettes. Most studies reported that electronic cigarettes consumption prevalence increased over time. Three studies reported a significant reduction of combustible cigarettes consumed per day among dual users (combustible- plus electronic- cigarettes users) versus combustible-cigarettes users. The pooled adjusted odds ratio of quitting combustible cigarettes among electronic cigarettes users versus never or past electronic cigarettes (e-cigarettes, e-cig) users was 1.19 (95% confidence interval 1.09 to 1.30; heterogeneity score 0%). Longitudinal studies showed globally a growing prevalence of electronic cigarettes use, mainly in adolescents. A negative relationship between consumption and price increase of electronic and combustible cigarettes was found. **Conclusion.** The chance of quitting smoking combustible cigarettes among current electronic nicotine delivery systems users was increased with respect to never- or past-electronic nicotine delivery systems users. Economic studies reported that electronic cigarette is partially substitutable for combustible cigarettes.

Keywords: Electronic Nicotine Delivery Systems; Nicotine; Tobacco Use Disorder; Cigarette Smoking; E-Cigarette Vapor; Systematic Review; Meta-Analysis (source MeSH NLM).

Citar como: Ciapponi A, Cairoli FR, Solioz G, Rojas-Roque C, Hernández-Vásquez A, Palacios A, *et al.* Intercambio desde los cigarrillos convencionales a los sistemas electrónicos de administración de nicotina: revisión sistemática rápida con metaanálisis y aspectos económicos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2021;38(4):537-50. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.7776>.

Correspondencia: Agustín Ciapponi; aciapponi@iecs.org.ar

Recibido: 31/03/2021
Aprobado: 17/11/2021
En Línea: 22/12/2021

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo ocupa el segundo lugar entre los factores de riesgo que causan discapacidad, solo detrás de la hipertensión arterial ⁽¹⁾. Si bien su prevalencia mundial ha disminuido durante los últimos cincuenta años, se estima que el tabaco es el responsable de aproximadamente siete millones de muertes cada año y alrededor de 200 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYs por sus siglas en inglés). La exposición al tabaquismo puede ser mayor en los países de altos ingresos, aunque prácticamente el 80% de los consumidores tradicionales de tabaco viven en países de bajos ingresos ⁽¹⁻³⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó en 2003 el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), estableciendo un hito en la promoción de la salud pública ⁽⁴⁾. Las estrategias más rentables para combatir la epidemia mundial del tabaquismo se identificaron en el documento MPOWER de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) ⁽⁵⁾. Asimismo, en 2009 se inició la implementación de la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (EMTA), con el objetivo de describir el comportamiento del consumo de tabaco con un cuestionario estándar para todos los países, y medir indirectamente el impacto de las medidas de control y políticas públicas ⁽⁶⁾.

La propiedad adictiva de la nicotina es el factor clave utilizado por la industria tabacalera para promover el consumo de sus productos ^(7,8). Usando filtros y modificando los niveles de alquitrán, la industria tabacalera intentó argumentar que estos cigarrillos son «más saludables»; sin embargo, los estudios han fallado al tratar de demostrar estos beneficios ⁽⁹⁾. Los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) son dispositivos que operan con baterías para inhalar o «vapear» una solución aromatizada que contiene una concentración determinada de nicotina. Los tipos más comunes de SEAN son el cigarrillo electrónico, narguile electrónico o bolígrafos vaporizadores, como opciones de administración de nicotina promovidas por sus fabricantes como reemplazos «más saludables» de los cigarrillos convencionales y que en los últimos años se han transformado en tecnología disruptiva en el consumo de nicotina ⁽¹⁰⁾. El crecimiento en el uso de los SEAN ha sido marcado, principalmente en la población joven, generando el reemplazo parcial o cambio por el tabaco tradicional ^(10,11). La posibilidad de añadir diferentes sabores y transformarlos en vehículos para el consumo de otras sustancias, como aceites basados en tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y butano contribuyó a la rápida expansión y el cambio a los SEAN ⁽¹²⁾. Publicaciones recientes han mostrado que, además de la nicotina, existe una gran cantidad de sustancias nocivas para la salud en los SEAN asociándolos con casos de neumonía lipoidea con desenlaces fatales a nivel mundial ⁽¹²⁾.

MENSAJES CLAVE

Motivación para realizar el estudio: existe escasa evidencia sobre la situación actual de los sistemas electrónicos de administración de nicotina como productos sustitutos del tabaco tradicional. El debate está centrado en los efectos a largo plazo de estos productos y sus consecuencias en los jóvenes.

Principales hallazgos: el abandono del hábito de fumar cigarrillos convencionales es más probable entre consumidores de cigarrillos electrónicos en comparación con los consumidores que no los usan. La prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos está aumentando, principalmente entre los adolescentes. El aumento de precios de los cigarrillos convencionales y electrónicos puede ser útil para detener el hábito de fumar.

Implicancias: estos hallazgos deben ser considerados en estrategias de salud pública para el control del tabaco.

El análisis del comportamiento de la demanda económica de los mercados define el término sustitución como la interacción de dos productos, en donde el incremento del precio de uno provocaría un incremento en la adquisición de otro con precio fijo. Esta relación es modelada matemáticamente usando el concepto de elasticidad cruzada de precios. Un sustituto se define como aquel producto que tiene una elasticidad cruzada de precios positiva, donde el cambio de los cigarrillos convencionales por productos alternativos dependería de las características del consumidor, el tipo y el número de productos alternativos ⁽¹³⁾. En particular, los SEAN han demostrado mayor intercambio entre los productos alternativos potencialmente menos dañinos, dependiendo de la dosis de nicotina que incluyan ⁽¹³⁾.

No obstante, existe un vacío de conocimiento sobre la situación actual de los SEAN como productos sustitutos de los cigarrillos convencionales con un debate que se centra en los efectos a largo plazo de estos productos y sus consecuencias en la población más joven ^(10,13,14). El objetivo de esta rápida revisión sistemática es evaluar cómo y en qué medida se produce un intercambio desde los cigarrillos convencionales a los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática rápida con metaanálisis, cuyo reporte siguió las pautas establecidas en el Manual de Cochrane ⁽¹⁵⁾ y la declaración PRISMA ^(16,17). El protocolo de la revisión fue registrado en PROSPERO con el número CRD42019142089.

Crterios de seleccin y desenlaces

Se incluyeron los siguientes tipos de estudio: a) ensayos controlados antes y despus (CBA); b) ensayos no controlados antes y despus (UBA); c) estudios de series de tiempo interrumpido (ITS) con al menos tres puntos de datos antes y despus de la intervencin, con o sin grupos de comparacin; d) estudios de cohorte, y e) estudios transversales. Las revisiones sistemticas fueron consideradas como una fuente de estudios. En cuanto al tipo de participantes, los estudios deberan incluir a fumadores o exfumadores de cualquier edad, sexo y pas de residencia que cambiaron de patrn de consumo.

Se defini como desenlace primario un intercambio completo cuando la persona empez a utilizar SEAN y dej de fumar, o parcial si la persona empez a utilizar SEAN y redujo el consumo diario de los cigarrillos convencionales, y a los aspectos econmicos de este intercambio (precio-demanda y otros tipos de elasticidad y precios minoristas). Los desenlaces secundarios se definieron como medidas de resultado: a) *Odds ratio* (OR) del intercambio, b) magnitud del cambio por pas, c) tendencias temporales por pas.

Estrategias de bsqueda

La bsqueda bibliogrfica se realiz en PubMed, Embase, CINAHL, LILACS y Global Health (OVID) el 30 de agosto de 2019. La estrategia de bsqueda se desarroll en PubMed, se adapt a otras bases de datos electrnicas y no se aplicaron restricciones de idioma (ver Material suplementario anexo 1).

Seleccin de estudios y extraccin de resultados

Para los estudios con mltiples publicaciones, se incluy el que tena el mayor conjunto de datos. La seleccin de artculos y la extraccin de datos se realizaron de forma independiente por pares de revisores (FRC y GS). Las discrepancias fueron resueltas por consenso de todo el equipo. Estas fases se completaron usando Covidence, una plataforma en lnea diseada para el desarrollo de revisiones sistemticas⁽¹⁸⁾. Los autores fueron contactados cuando fue necesario para obtener informacin faltante o suplementaria. Se utiliz un formulario de extraccin de datos prediseado luego de una prueba piloto. Se extrajo la siguiente informacin: ao de publicacin, revista, nombre de los autores, e idioma, localizacin del estudio (regin geogrfica, pas, provincia, ciudad), entorno del estudio (urbano vs. rural), diseo de estudio, incluyendo los dominios de evaluacin del riesgo de sesgo, participantes, criterios de seleccin empleados, tasa de intercambio completa o parcial, y motivos para el intercambio, entre otros datos de inters.

Evaluacin de la calidad

La evaluacin del riesgo de sesgo (calidad) de los estudios epidemiolgicos identificados, fue realizada mediante la herramienta de evaluacin de calidad del National

Institutes of Health (NIH) para los estudios observacionales de cohorte y transversales⁽¹⁹⁾. Por otro lado, se debe tener en consideracin que no se ha desarrollado ningn instrumento especfico para evaluar estudios que tengan como objetivo estimar elasticidades en precios y/o elasticidad precio cruzado de la demanda. En tal sentido, para evaluar la calidad de los estudios econmicos incluidos, desarrollamos y propusimos un instrumento *ad hoc*, basado en dos revisiones sistemticas previas que analizaron las elasticidades de productos de tabaco^(20,21). Los items del mencionado instrumento incluyen aspectos de los estudios relacionados con datos, mtodos, pruebas y reporte de resultados (material suplementario, anexo 2 y 3).

Anlisis de los datos

Se realiz un anlisis descriptivo para determinar la frecuencia de intercambio total o parcial (definida como la reduccin de cigarrillos convencionales consumidos por da) por pas, y ao de publicacin (tomando en consideracin cuando los SEAN ingresaron al mercado). Se describen los resultados, mediante frecuencias y medidas de dispersin (mediana y rango intercuartílico). Asimismo, se realiz un metaanlisis de los OR ajustados utilizando el software Statsdirect⁽²²⁾. Sus resultados se presentaron con intervalos de confianza (IC) al 95%. Se describi la heterogeneidad de la intervencin mediante la estadstica I^2 de la siguiente manera: 1) 0-30% como no importante; 30-70% como moderada, y ms del 70% como heterogeneidad considerable. Para evaluar el impacto de la heterogeneidad estadstica, se compararon los resultados utilizando modelos de efectos fijos y aleatorios. Se asumi que era muy probable que ocurriera heterogeneidad clnica (poblaciones, intervenciones) dada la naturaleza de las intervenciones incluidas, por lo que se informaron los resultados del modelo de efectos aleatorios. Los efectos generales se reportaron por el mtodo de la varianza inversa. Se planific convertirl los datos continuos en diferencia de medias (DM) cuando sea necesario.

RESULTADOS

Se encontraron 3628 estudios de los que finalmente se incluyeron 49 (Figura 1). De estos, 14 fueron estudios econmicos y 35 proporcionaron datos epidemiolgicos sobre el intercambio entre cigarrillos y SEAN o el consumo de ambos (concurrente).

Estudios econmicos

Se tomaron en cuenta catorce estudios econmicos, incluidos estudios de costo y/o evaluaciones econmicas⁽²³⁻³⁶⁾ (Tabla 1), de los cuales ocho fueron de Estados Unidos, y el resto de Inglaterra, Nueva Zelanda y Corea del Sur (un estudio por cada

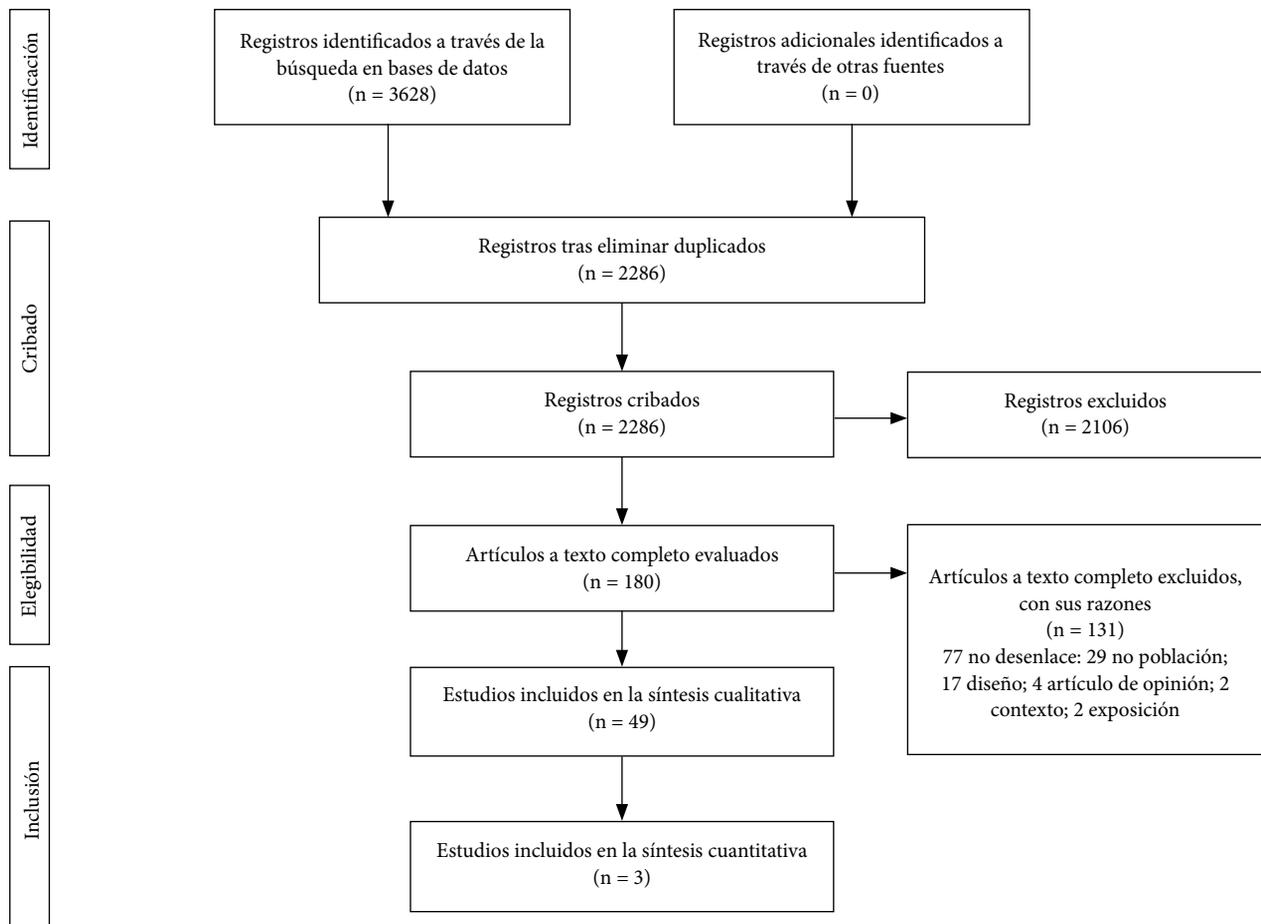


Figura 1. Flujo de la selección de estudios según la declaración PRISMA.

uno de estos países). Tres estudios incluyeron varios países. Dos de ellos consideraron información de 20 países de medianos y bajos ingresos. La mayoría de los estudios fueron de diseño transversal (64%) y utilizaron fuentes de datos variadas, como bases de datos de ventas minoristas, cuestionarios de compra de cigarrillos y encuestas en línea. Nueve estudios (64%) evaluaron intervenciones de política sanitaria. La intervención evaluada o simulada con mayor frecuencia fue el incremento en los precios de los cigarrillos electrónicos o cigarrillos convencionales (89%).

Se desarrolló una evaluación de la calidad de la evidencia para los estudios económicos (Material suplementario, anexo 4). Once de catorce estudios (79%) usan datos provenientes de hogares, tiendas minoristas o de nivel individual. En general, casi todos los estudios reportan resultados de precio/ingresos y de demanda/ventas/compras. La mitad de los estudios incluyen un conjunto de variables de control en el análisis y ocho de cada diez estudios tienen un tamaño de muestra adecuado. Nueve de once estudios estiman un modelo econométrico adecuado y se basan en la teoría microeconómica. Sin embargo, de los nueve estudios, solo seis (67%) prueban los resultados para la validación o especificación incorrecta del modelo. Cerca de la mitad de los estudios (46,2%) reportan resultados por

subgrupos. El promedio de la puntuación positiva en los estudios es del 69,3%, oscilando entre 33,3% como el valor más bajo, y el 87,5% como el valor más alto. Los estudios identificados sugieren una relación negativa entre el consumo y el aumento de precios de los cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales. Cuatro estudios reportaron la elasticidad del precio del cigarrillo electrónico, y dos mostraron que la demanda por este producto es inelástica (elasticidad debajo de uno, lo que indica que las variaciones en la demanda de cigarrillos electrónicos son más bajas que las variaciones de precio, *ceteris paribus*). En general, a excepción del estudio de Zheng *et al.* que realiza un análisis de elasticidad en diferentes áreas geográficas en Estados Unidos⁽²³⁾, el resto de los estudios no reportaron estimaciones de elasticidades para subgrupos de población por características socioeconómicas o de edad.

Cinco estudios informaron la elasticidad de precio cruzado del cigarrillo electrónico^(25,29,31,33,35) (Tabla 1). Los valores positivos de la elasticidad cruzada de precios del cigarrillo electrónico muestran que el cigarrillo electrónico es parcialmente intercambiable por los cigarrillos convencionales, es decir, la demanda de cigarrillos electrónicos aumenta cuando el precio de los cigarrillos convencionales aumenta, *ceteris paribus*.

Tabla 1. Características y principales resultados de los estudios económicos.

Autor	País	Diseño de estudio	Fuente de información	Unidad de observación	Tamaño muestral	¿Reporta el precio minorista para el consumidor de cigarrillos electrónicos?	Elasticidad de precio del cigarrillo electrónico	Elasticidad cruzada del cigarrillo electrónico	¿Se evalúa una intervención pública?	Principales resultados
Rutter 2017 ⁽³⁴⁾	Inglaterra	Corte transversal	Encuesta en línea	Individuo	314	No	N/R	N/R	Incremento en el precio de los cigarrillos electrónicos	44% de los individuos declaró que cambiaría a los cigarrillos electrónicos si el tabaco se volviera inasequible.
Liber 2017 ⁽²⁸⁾	Multipaís ¹	Descriptivo	Euromonitor International	Ventas de cigarrillos	NA	Sí	N/R	N/R	No	El costo inicial para comprar un cigarrillo electrónico recargable presenta una barrera de costo significativa para cambiar de fumar a vapear.
Liber 2019 ⁽²⁶⁾	Multipaís ¹	Descriptivo	Euromonitor International	Ventas de cigarrillos	NA	Sí	N/R	N/R	No	En 17 de 46 países incluidos se reportó que el uso de cigarrillos electrónicos es más barato que el uso de cigarrillos convencionales.
Stocklosa 2016 ⁽³⁵⁾	Multipaís ²	Serie temporal	Nielsen detail scanner data	Precios y ventas de cigarrillos	NA	Sí	ME: -0,79 a -0,84 MDCP: -0,26 a -0,27 MDLP: -1,13 a -1,18	4,55 a 3,60 (ME) 6,46 a 6,54 (MDLP)	Incremento en el precio de los cigarrillos electrónicos	Un aumento del 10% en los precios de los cigarrillos electrónicos está relacionado con una caída en las ventas de cigarrillos electrónicos de aproximadamente un 8,2%. Según los modelos dinámicos, la caída en las ventas puede ser de 2,7% a corto plazo y del 11,5% a largo plazo.
Grace 2015 ⁽²⁹⁾	Nueva Zelanda	Corte transversal	Cigarette Purchase Task Questionnaire	Individuo	210	Sí	N/R	0,16 (IC 95%: 0,09-0,24) (cigarrillo convencional)	Incremento en el precio de los cigarrillos convencionales	La demanda simulada de cigarrillos convencionales a los precios actuales del mercado disminuyó un 42,8% cuando los cigarrillos electrónicos estaban disponibles.
Han 2019 ⁽²⁴⁾	Corea del Sur	Corte transversal	Encuesta de salud comunitaria de Corea del Sur (2015)	Individuo	45,686	No	N/R	N/R	No	Después de que los precios del tabaco aumentaron, el 3,8%, 22,8 y 5,4% de los sujetos dejaron de fumar, redujeron el tabaquismo o cambiaron a los cigarrillos electrónicos respectivamente.
Chen 2018 ⁽³²⁾	Estados Unidos	Basado en modelo (Markov)	Encuesta nacional sobre el tabaquismo en jóvenes (2014)	Individuo	20,695	No	N/R	N/R	No	Los cigarrillos electrónicos fueron más atractivos que los cigarrillos convencionales, pero el comportamiento de fumar cigarrillos convencionales era más estable que el de fumar cigarrillos electrónicos.
Cheng 2019 ⁽²⁵⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Encuesta sobre tabaquismo y vapeo y Nielsen Scanner data	Individuo	2,078	Sí	-0,40 (producto de vapor de nicotina)	0,14 (cigarrillo convencional)	Regulación de vapeo en el centro laboral	Los precios más altos de los productos de vapeo de nicotina (NVP) se asoció con una menor probabilidad de uso de NVP, uso concurrente y el cambio completo hacia el fumado de NVP (p> 0,05).
Johnson 2017 ⁽³³⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Single Commodity Purchasing Task Questionnaire	Individuo	331	No	N/R	0,15 (cigarrillo convencional)	Incremento en el precio de cigarrillo electrónico	Cuando los cigarrillos electrónicos o los cigarrillos de tabaco eran el único producto disponible, a medida que aumentaba el precio por bocanada, las compras disminuían.
Liber 2018 ⁽²⁷⁾	Estados Unidos	Descriptivo	Nielsen detail scanner data	Mercados de tabaco	NA	Sí	N/R	N/R	No	Los precios de los cigarrillos combustibles y las recargas de cigarrillos electrónicos aumentaron durante 2011-2015, mientras que los precios de los cigarrillos electrónicos desechables y recargables disminuyeron.

Notas: EM: modelo estático; MDCP: modelo dinámico corto plazo; MDLP: modelo dinámico largo plazo; NA: no aplica; N/R: no reportado

¹ Países incluidos en el estudio: Australia, Austria, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bosnia-Bulgaria, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Croacia, República Checa, Dinamarca, Ecuador, Egipto, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, Hungría, Irlanda, Italia, Kazakstán, Letonia, Lituania, Macedonia, Nigeria, Noruega, Pakistán, Perú, Filipinas, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Suecia, Holanda, Ucrania, Inglaterra, Estados Unidos

² Países incluidos en el estudio: Estonia, Irlanda, Letonia, Lituania, Suecia, Inglaterra. (Continúa en la página 544)

Tabla 1. Características y principales resultados de los estudios económicos (*Viene de la página 543*)

Autor	País	Diseño de estudio	Fuente de información	Unidad de observación	Tamaño muestral	¿Reporta el precio minorista para el consumidor de cigarrillos electrónicos?	Elasticidad de precio del cigarrillo electrónico	Elasticidad precio cruzada del cigarrillo electrónico	¿Se evalúa una intervención pública?	Principales resultados
Minami and Teo 2019 ⁽³⁶⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Encuesta en línea	Individuo	918	No	N/R	N/R	Variaciones en el precio de los cigarrillos convencionales y electrónicos	Con la reducción de los precios de los cigarrillos electrónicos, más del 50% de los fumadores actuales de cigarrillos informaron que reducirían o dejarían de fumar. Un aumento del 10% en los precios de los cigarrillos electrónicos está relacionado con una reducción en el número de días de vapeo entre los usuarios de cigarrillos electrónicos en un 9,7% y está relacionado con una reducción en el número de días de vapeo en un 17,9%.
Pesko 2018 ⁽³¹⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Monitoring to Future Survey (2014 y 2015)	Individuo	24,370	No	-0,113 (IC 95%: -0,635 – 0,409)	0,194 (IC 95%: -0,028 – 0,415) (cigarrillo convencional)	Incremento en el precio de cigarrillo electrónico	El perfil de usuario de los fumadores de cigarrillos (por ejemplo, sexo, edad) está asociado con medidas económicas conductuales de intercambio de productos alternativos.
Quisenberry 2017 ⁽³⁰⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Breve cuestionario sobre la necesidad de fumar	Individuo	21	No	No	Sí	Incremento en el precio de cigarrillo convencional	Las elasticidades incondicionales del precio propio para cigarrillos, puros pequeños / puritos, puros grandes, cigarrillos electrónicos, tabaco sin humo y tabaco suelto para fumar son -1,188, -1,428, -1,501, -2,054, -0,532 y -1,678, respectivamente.
Zheng 2017 ⁽²³⁾	Estados Unidos	Corte transversal	Nielsen detail scanner data	Ventas de cigarrillos	NA	Sí	-2,054	N/R	Incremento en el precio de los cigarrillos convencionales y electrónicos	

Notas: EM: modelo estático; MDCP: modelo dinámico corto plazo; MDLP: modelo dinámico largo plazo; NA: no aplica; N/R: no reportado

¹ Países incluidos en el estudio: Australia, Austria, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bosnia-Bulgaria, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Croacia, República Checa, Dinamarca, Ecuador, Egipto, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, Hungría, Irlanda, Italia, Kazakstán, Letonia, Lituania, Macedonia, Nigeria, Noruega, Pakistán, Perú, Filipinas, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Eslovaquia, Eslovenia, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Suecia, Holanda, Ucrania, Inglaterra, Estados Unidos

² Países incluidos en el estudio: Estonia, Irlanda, Letonia, Lituania, Suecia, Inglaterra.

Estudios epidemiológicos

En cuanto a los estudios epidemiológicos, 35 fueron útiles para evaluar el intercambio del consumo de cigarrillos convencionales a SEAN; 24 fueron de los Estados Unidos^(37,38,47-56,39,57-60,40-46), tres de Italia⁽⁶¹⁻⁶³⁾, otros tres del Reino Unido⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾, y uno de Alemania⁽⁶⁷⁾, República Checa⁽⁶⁸⁾, Francia⁽⁶⁹⁾, y Polonia⁽⁷⁰⁾. Finalmente, un estudio Europeo fue multipaís⁽⁷¹⁾. Más de la mitad fueron estudios transversales (55%), mientras que el resto fueron estudios de cohortes retrospectivos. Diecinueve estudios informaron resultados y medidas de efecto con respecto a la sustentabilidad (Tabla 2).

Luego de aplicar la herramienta de evaluación del NIH para cada artículo, los estudios con bajo riesgo de sesgo se categorizaron como «buenos» (86%), mientras que los de riesgo moderado se clasificaron como «regular» (14%). No se encontraron estudios con alto riesgo de sesgo (Material suplementario, anexo 5).

Con respecto al intercambio completo de cigarrillos convencionales a SEAN, tres estudios informaron el OR ajustado de dejar de consumir cigarrillos convencionales, de los consumidores actuales de SEAN frente a los que no los usan o solían usarlos

(Figura 2)^(38,51,55). El OR (con efectos aleatorios) ajustado del grupo de dejar de fumar cigarrillos convencionales entre los consumidores de SEAN (ya sea a diario o de otro modo) fue 1,19 veces (IC 95%: 1,09-1,30) en comparación con los consumidores que nunca o habían utilizado SEAN, con un I^2 del 0%. Finalmente, cuatro estudios incluidos no se metaanalizaron y se describen narrativamente debido a la importante heterogeneidad^(49,53,61,71).

Manzoli *et al.* compararon la abstinencia en una cohorte prospectiva realizado en Italia. Los datos a los 24 meses estaban disponibles para 229 consumidores de cigarrillos electrónicos, 480 fumadores de tabaco y 223 de los que consumen ambos⁽⁶¹⁾. De los consumidores de cigarrillos electrónicos, el 61,1% permaneció en abstinencia del tabaco (mientras que el 23,1% y el 26,0% de los fumadores de tabaco y consumidores de ambos lograron la abstinencia al tabaco). La tasa (18,8%) de dejar de consumir cualquiera de los productos (tabaco y/o cigarrillos electrónicos) no fue más alta para los consumidores de cigarrillos electrónicos en comparación con los fumadores de tabacos o de ambos.

Tabla 2. Estudios epidemiológicos que informan resultados de intercambio y medidas de efecto.

Desenlace	Autor	País	Diseño	N	Seguimiento (en años)	Estimación puntual	IC 95%
Cambio de cigarrillo convencional a cigarrillo electrónico ^a	Farsalinos 2016 ⁽⁷¹⁾	Europa	Corte transversal	27 460	NA	OR 5,1	3,77-6,89
	Manzoli 2017 ⁽⁶¹⁾	Italia	Cohorte	1355	2	OR 5,56	3,89-7,95
	Ekanem 2017 ⁽⁵²⁾	EE. UU.	Corte transversal	4465	NA	OR 0,53	0,34-0,63
	Zhu 2017 ⁽³⁷⁾	EE. UU.	Corte transversal	161 054	NA	RR 1,73	N/R
	Giovenco 2018 ⁽⁴⁹⁾	EE. UU.	Corte transversal	15 532	NA	OR 3,15	2,66-3,73
	Chen 2018 ⁽⁵³⁾	EE. UU.	Cohorte	4645	1	OR 2,5	1,6-3,8
	Young-Wolf 2018 ⁽³⁸⁾	EE. UU.	Cohorte	7926	1	OR 1,17	1,05-1,31
	Berry 2019 ⁽⁵⁵⁾	EE. UU.	Cohorte	5124	1	OR 1,46	0,95-2,23
	Farsalinos 2020 ⁽⁵¹⁾	EE. UU.	Corte transversal	24 689	NA	OR 1,21	1,03-1,43
Cambio de cigarrillo convencional a cigarrillo electrónico ^b	Kasza 2018 ⁽⁴⁶⁾	EE. UU.	Cohorte	12 862	1	RR 1,3	0,8-2,22
Reducción de consumo de cigarrillo convencional por día	Kralikova 2013 ⁽⁶⁸⁾	República Checa	Cohorte	1738	N/R	^c	N/R
	Brose 2015 ^{d (65)}	Inglaterra	Cohorte	4064	1	OR 2,49	1,14-5,45
	Flacco 2019 ^{e (63)}	Italia	Cohorte	915	4	OR 6,8	4,27-9,34
Transición de cigarrillo convencional a cigarrillo electrónico	Barrington-Trimis 2018 ⁽⁵⁷⁾	EE. UU.	Cohorte	6258	1	9,3%	N/R
	Niaura 2019 ⁽⁴³⁾	EE. UU.	Cohorte	8060	3	Prob 0,058	0,047-0,069
	Hair 2019 ⁽⁴⁸⁾	EE. UU.	Cohorte	15 275	2,5	HR 0,725	0,44-1,17
Transición dual a cigarrillo electrónico	Barrington-Trimis 2018 ⁽⁵⁷⁾	EE. UU.	Cohorte	6258	1	15%	N/R
	Niaura 2019 ⁽⁴³⁾	EE. UU.	Cohorte	8060	3	Prob 0,075	0,058-0,094
	Hair 2019 ⁽⁴⁸⁾	EE. UU.	Cohorte	15275	2,5	HR 0,94	0,89-1
Abstinencia cigarrillo convencional vs Dual	Piper 2019 ⁽⁴¹⁾	EAU	Cohorte	322	1	p 0,03 ^f p 0,07 ^g	N/R
Prevalencia de cambio de cigarrillo convencional a cigarrillo electrónico ^{h,i}	Park 2017 ⁽⁴²⁾	EE. UU.	Corte transversal	40 558	NA	2,8%	2,6-3,1
	Anic 2018 ⁽⁶⁰⁾	EE. UU.	Corte transversal	20 270	NA	25,7%	22,9-28,4

DUAL: consumidor de cigarrillo convencional y cigarrillo electrónico; EE. UU.: Estados Unidos de América; EAU: Emiratos Árabes Unidos; Prob: probabilidad; OR: razón de momios; RR: riesgo relativo; HR: hazard ratio; NA: no aplica; N/R: no reportado

^a Probabilidades de dejar de fumar entre los usuarios actuales de cigarrillos electrónicos en comparación con los usuarios anteriores de cigarrillos electrónicos.

^b Transición al uso de tabaco sin cigarrillos entre el uso diario actual de cigarrillos electrónicos y los no usuarios de cigarrillos electrónicos.

^c Entre los usuarios habituales de cigarrillos electrónicos (n = 158), el 60% informó que los cigarrillos electrónicos les permitían reducir su consumo diario de cigarrillos convencionales. Estos individuos fumaron una media de 9,7 cigarrillos diarios (desvío estándar de 6,5), mientras que los que no informaron reducción fumaron 13,1 cigarrillos diarios (desvío estándar de 7).

^d El uso diario de cigarrillos electrónicos durante el seguimiento se asoció con mayores probabilidades de una reducción sustancial en comparación con los no usuarios de cigarrillos electrónicos.

^e Entre los consumidores duales al inicio del estudio frente a los fumadores de tabaco solo a los 48 meses.

^f La abstinencia confirmada de siete días de prevalencia puntual de cigarrillos convencionales en el año 1 difirió significativamente entre el grupo de dos usos.

^g La abstinencia de cigarrillos combustibles con prevalencia puntual de 30 días auto reportada no difirió significativamente entre el grupo de dos usos.

^h Aumento de 2,2% en 2012 a 4,6% en 2014 (entre todos los fumadores del año anterior).

ⁱ Aumento del 1,9% en 20120 al 3,8% en 2014 (entre exfumadores).

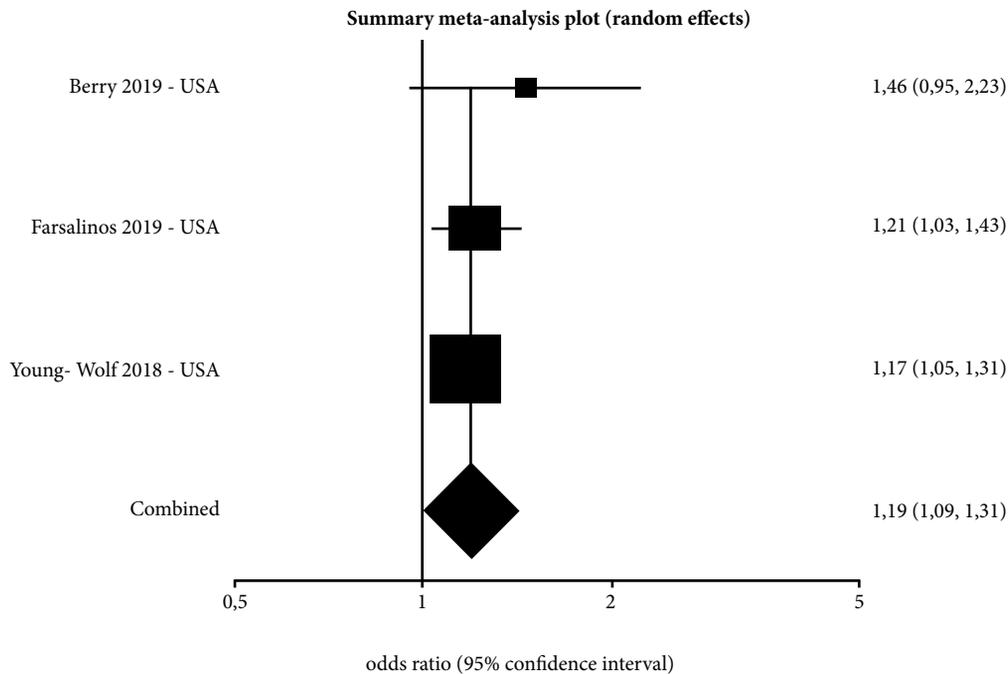


Figura 2. Forest plot de intercambio total de cigarrillos convencionales por cigarrillos electrónicos.

Giovenco *et al.* agruparon los datos de la Encuesta Nacional de Entrevistas de Salud (ENES) de los EE. UU. del 2014 y 2015 y restringieron la muestra a fumadores recientes y el análisis a los usuarios diarios de cigarrillos electrónicos⁽⁴⁹⁾. Una cuarta parte de la muestra (25,2%) eran exfumadores. La prevalencia de dejar de fumar fue significativamente mayor entre los consumidores diarios de cigarrillos electrónicos en comparación con los que nunca los habían usado (52,2% frente a 28,2%; razón de prevalencia: 3,15; IC 95%: 2,66-3,73). Entre aquellos con un historial reciente de tabaquismo, el uso diario de cigarrillos electrónicos obtuvo la mayor asociación con haber dejado de fumar.

Farsalinos *et al.* evaluaron los cambios en el estado del tabaquismo debido al uso de cigarrillos electrónicos y la correlación con el uso de cigarrillos electrónicos en los países miembros de la Unión Europea (UE) en 2014⁽⁷¹⁾. Mediante una encuesta a 27 460 ciudadanos ≥ 15 años de los 28 estados miembros de la UE. El 31,1% de los fumadores actuales, el 10,8% de los exfumadores y el 2,3% de los que nunca habían fumado informaron haber usado cigarrillos electrónicos alguna vez. El 35,1% (IC 95%: 30,7-39,5) de los consumidores actuales de cigarrillos electrónicos informó de dejar de fumar cigarrillos convencionales gracias a los cigarrillos electrónicos, mientras que el 32,2% (IC 95%: 29,9-36,5) reportó una reducción del consumo de cigarrillos convencionales. Ser fumador (OR: 21,23; IC 95%: 18,32-24,59) o exfumador (OR: 6,49; IC 95%: 5,49-7,67) fueron las mayores asociaciones con el uso de cigarrillos electrónicos.

Chet *et al.* informaron que los consumidores de cigarrillos electrónicos con uno (OR ajustado: 2,5; $p < 0,001$) o varios sabores sin tabaco/sin mentol (OR ajustado: 3,0; $p < 0,001$) tenían más probabilidad de haber reducido o dejar el uso del cigarrillo durante el último año en comparación con los que no usan cigarrillos electrónicos⁽⁵³⁾.

Para el resultado de las tasas de abandono del hábito de fumar cigarrillos convencionales, Ekanem *et al.* incluyeron 4465 participantes de los EE. UU.⁽⁵²⁾. La mayoría de los fumadores actuales que informaron haber fumado en los cinco años previos y usaron SEAN no dejaron de fumar los cigarrillos convencionales. Este estudio no se incluyó en el metaanálisis porque el periodo de seguimiento es mucho más largo que en el resto de los estudios incluidos. El uso de SEAN se asoció inversamente con el abandono del hábito de fumar. Las probabilidades de dejar de fumar entre los consumidores de SEAN fueron aproximadamente la mitad de las observadas para los que no usaban SEAN (OR: 0,53; IC 95%: 0,34-0,63; $n=1,083$).

Zhu *et al.* encontraron que los consumidores de SEAN tenían una tasa alta de abandono de los cigarrillos convencionales que los que no informaron que consumían cigarrillos electrónicos (Riesgo relativo [RR]: 1,73)⁽³⁷⁾. Sin embargo, no se incluyó este estudio en el metaanálisis debido a la falta de información estadística y al uso de RR en lugar de OR. Piper *et al.* reportaron una abstinencia confirmada de cigarrillos convencionales con una prevalencia puntual de siete días en el primer año entre los consumidores exclusivos de cigarrillos convencionales en contra

de los consumidores de los dos productos con un valor p de 0,03, pero sin reportar ninguna medida de asociación (por esa razón no fue tomado en cuenta en el metaanálisis) ⁽⁴¹⁾.

Con respecto a los cambios de la prevalencia en el tiempo, dieciocho artículos informaron una estimación de la población general ^(39,40,59,60,62,64,66,67,69,70,42,44,45,47,50,54,56,58). La prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales por país se presentan en el material suplementario, anexo 6 y material suplementario, anexo 7; asimismo, se estimó la brecha de prevalencia de cigarrillos electrónicos/cigarrillos convencionales por país (Tabla 3). En la mayoría de los casos la prevalencia de los cigarrillos electrónicos aumentó con el tiempo. En la Figura 3A se visualiza la prevalencia porcentual de cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales entre adolescentes en muestras

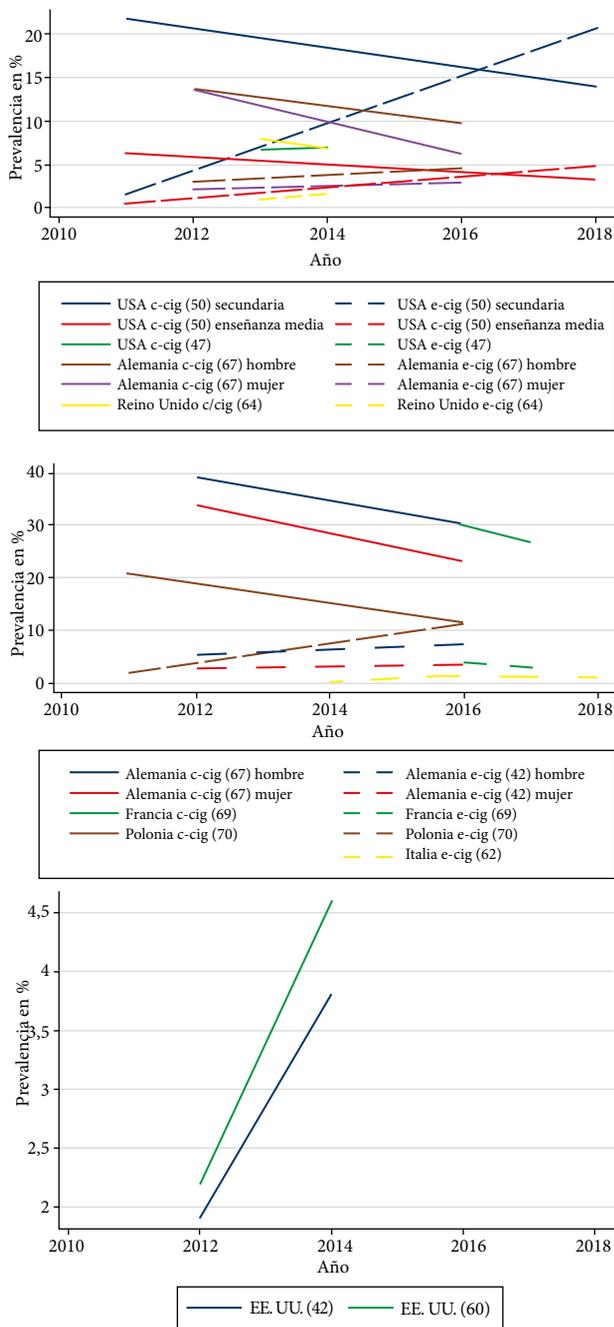
representativas por países hasta 2018 (Estados Unidos, Alemania y Reino Unido), donde la prevalencia del cigarrillo electrónico entre estudiantes de secundaria en los EE. UU. superó la prevalencia del cigarrillo convencional en 2018.

En la Figura 3B, se muestra la prevalencia del uso de cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales entre adultos de Europa en el tiempo, mostrando, aunque leve, un incremento en el uso del cigarrillo electrónico y una tendencia a disminuir el uso de cigarrillos convencionales. Finalmente, en el Figura 3C se observa como Park y Anic reportan un aumento en la prevalencia de fumadores quienes pueden cambiar el uso de cigarrillos convencionales por el uso exclusivo de SEAN a lo largo del tiempo en EE.UU., ambos resultados se basaron en la Encuesta Nacional de Tabaquismo en Adultos 2012-2013; 2013-2014 ^(42,60).

Tabla 3. Diferencia absoluta en la prevalencia de consumo de cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales (prevalencia más antigua menos la prevalencia más reciente).

País	Exposición	Estudio	n	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Actual / pasado	Diferencia absoluta	
Francia	e-cig	El-Khoury 2019 ⁽⁶⁹⁾	8470	--	--	--	--	--	3,9	3	--	-0,9	2,3	
	C-cig	El-Khoury 2019 ⁽⁶⁹⁾	8470	--	--	--	--	--	30	26,8	--	-3,2		
	e-cig	Orth (h 12-17 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	17 540	--	3	--	--	--	4,6	--	--	1,6	5,5	
	C-cig	Orth (h 12-17 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	17 540	--	13,7	--	--	--	9,8	--	--	-3,9		
Alemania	e-cig	Orth (h 18-25 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	5	--	--	--	7,6	--	--	2,6	12,2	
	C-cig	Orth (h 18-25 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	39,3	--	--	--	29,7	--	--	-9,6		
	e-cig	Orth (m 12-17 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	2,1	--	--	--	2,9	--	--	0,8	8,3	
	C-cig	Orth (m 12-17 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	13,7	--	--	--	6,2	--	--	-7,5		
	e-cig	Orth (m 18-25 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	2,8	--	--	--	3,4	--	--	0,6	10,9	
	C-cig	Orth (m 18-25 a) 2018 ⁽⁶⁷⁾	--	--	33,8	--	--	--	23,5	--	--	-10,3		
Polonia	e-cig	Smith 2018 ⁽⁷⁰⁾	5708	2	--	--	8	--	11	--	--	9	18	
	C-cig	Smith 2018 ⁽⁷⁰⁾	5708	21	--	--	15	--	12	--	--	-9		
	e-cig	Barrington-Trimis 2016 ⁽⁵⁸⁾	2055	--	--	--	6	--	--	--	--	NA	NA	
	C-cig	Barrington-Trimis 2018 ⁽⁵⁷⁾	2055	--	--	--	--	--	--	--	--	-11,3		
	e-cig	Gentzke (secundaria) 2019 ⁽⁵⁰⁾	14,6 mill	1,5	--	--	--	--	--	--	--	20,8	19,3	27,2
	C-cig	Gentzke (secundaria) 2019 ⁽⁵⁰⁾	14,6 mill	21,8	--	--	--	--	--	--	13,9	-7,9		
Estados Unidos	e-cig	Gentzke (enseñanza media) 2019 ⁽⁵⁰⁾	10,0 mill	0,6	--	--	--	--	--	--	4,9	4,3	7,4	
	C-cig	Gentzke (enseñanza media) 2019 ⁽⁵⁰⁾	10,0 mill	6,4	--	--	--	--	--	--	3,3	-3,1		
	e-cig	Kasza (+25 a) 2018 ⁽⁴⁶⁾	20 183	--	--	0,9	1,3	--	--	--	--	0,4	-1,4	
	C-cig	Kasza (+25 a) 2018 ⁽⁴⁶⁾	20 183	--	--	10,4	12,2	--	--	--	--	1,8		
	e-cig	Kasza (18-24 a) 2018 ⁽⁴⁶⁾	8174	--	--	1,1	2,7	--	--	--	--	1,6	1,3	
	C-cig	Kasza (18-24 a) 2018 ⁽⁴⁶⁾	8174	--	--	6,7	7	--	--	--	--	0,3		
	e-cig	Loukas 2019 ⁽⁴⁴⁾	2711	--	--	--	32,5	23,9	18,2	17,8	--	-14,7	-6,3	
	C-cig	Loukas 2019 ⁽⁴⁴⁾	2711	--	--	--	38,9	32,5	30,1	30,5	--	-8,4		
e-cig	Stanton 2019 ⁽⁴⁴⁾	11 996	--	--	--	3,1	3,6	--	--	--	0,5	1		
C-cig	Stanton 2019 ⁽⁴⁴⁾	11 996	--	--	--	4,6	4,1	--	--	--	-0,5			

C-cig: cigarrillo convencional; e-cig: cigarrillo electrónico; h: hombre; m: mujer; a: año; NA: no aplica.



C-cig: cigarrillo convencional; e-cig: cigarrillo electrónico.

Figura 3. A. Prevalencia cigarrillos electrónicos y convencionales entre adolescentes. B. Prevalencia cigarrillos electrónicos y convencionales entre adultos. C. Prevalencia de fumadores que intercambian los cigarrillos convencionales por electrónicos en los EE. UU.

En relación con el intercambio parcial, tres estudios informaron una reducción de los cigarrillos convencionales consumidos por día entre los consumidores de cigarrillos electrónicos y convencionales (63,65,68). Si bien Kralikova informó una reducción de los cigarrillos con el tiempo en consumidores duales (68), Brose *et al.* y Flacco *et al.* informaron los porcentajes de reducción de los cigarrillos convenciona-

les consumidos entre consumidores duales y no consumidores de SEAN (63,65). Estos tres estudios encontraron una reducción significativa en el consumo de cigarrillos entre consumidores duales y consumidores de cigarrillos convencionales.

Finalmente, cuatro estudios reportaron probabilidades de transición en datos basales. Niaura *et al.* (43), informaron probabilidad de transición a los 6 meses y 3 años según modelos probabilísticos multiestatales. Por su parte, Hair *et al.* informaron la probabilidad de transición como índice de riesgo (48). Kasza *et al.* informaron la transición al consumo de tabaco sin cigarrillos entre el uso diario actual de cigarrillos electrónicos y los no consumidores de cigarrillos electrónicos como índice relativo (46). Y Barrington-Trimis *et al.* informaron la prevalencia del porcentaje de transición de la muestra total de usuarios exclusivos de cigarrillos convencionales y consumidores de ambos en la línea de base a consumidores exclusivos de cigarrillos electrónicos en el seguimiento (57).

DISCUSIÓN

El incremento comercial y las consecuencias potenciales derivadas del uso de SEAN en la población han transformado estos dispositivos en uno de los problemas actuales que abrieron un gran debate en la salud pública. El presente estudio evaluó un aspecto poco conocido sobre las diferentes formas de intercambio del tabaco tradicional mediante la realización de una revisión sistemática y metaanálisis. Este cambio puede ser un cambio completo a SEAN y también un intercambio parcial como consumidores de ambos productos. En el primer caso, nuestro metaanálisis mostró una asociación entre los consumidores no actuales de SEAN (diarios o no) y el abandono del hábito de fumar, en comparación con los consumidores actuales de SEAN. En el segundo caso, tres estudios informaron una significativa reducción de los cigarrillos convencionales consumidos por día entre consumidores duales (definidos como consumidores de cigarrillos convencionales y electrónicos) y no consumidores de SEAN. Los estudios basados en modelos de transición de estados resultaron heterogéneos. Además, estudios longitudinales mostraron que la prevalencia del consumo de SEAN está aumentando, principalmente en la población adolescente, mientras que el consumo de tabaco tradicional muestra una disminución gradual.

También se encontró una relación negativa entre el consumo y el aumento de los precios de los cigarrillos electrónicos y cigarrillos convencionales. Los valores positivos de la elasticidad cruzada del precio del cigarrillo electrónico mostraron que este es parcialmente intercambiable por los cigarrillos convencionales, lo que es consistente con nuestros hallazgos epidemiológicos. Hasta nuestro conocimiento, no se ha desarrollado ningún instrumento específico para evaluar estudios que tengan como

objetivo estimar la elasticidad del precio propio y/o la elasticidad precio cruzado de la demanda. Por lo tanto, para evaluar la calidad de los estudios económicos incluidos, se propone un instrumento *ad hoc*, basado en dos revisiones sistemáticas previas que analizaron las elasticidades de los cigarrillos ^(21,72).

Dado que el tabaco es la primera causa prevenible de cáncer en el mundo y que los consumidores de SEAN son en su mayoría adolescentes y personas jóvenes, algunos postulan que una alternativa que involucre un «mal menor» puede ser útil para evitar el daño causado por el tabaco ^(3,14). Sin embargo, una gran cantidad de publicaciones recientes destacaron los efectos adversos relacionados con SEAN, principalmente casos de lesión pulmonar ^(13,73-76). Las similitudes en los factores de riesgo y la lesión pulmonar causada por el virus SARS-CoV-2 alertan a la comunidad científica que está tratando de establecer un vínculo entre el riesgo y la susceptibilidad de los consumidores de SEAN y la pandemia de COVID-19 ⁽⁷⁷⁾.

Además, es importante mencionar que, se reportaron datos de estudios que en su mayoría no utilizaron parámetros bioquímicos como la medición de monóxido de carbono (CO) en el aire espirado para confirmar la reducción o el abandono del hábito de fumar, aunque este método de análisis se encuentra actualmente en fase de discusión ⁽⁷⁸⁾. Por otro lado, los estudios incluidos no consideraron los efectos adversos causados por el consumo de SEAN o la transición de consumidores de SEAN a cigarrillos convencionales o de consumo de ambos. Por ejemplo, Wills *et al.* en un estudio longitudinal realizado en escuelas de Hawái, informó que en la población adolescente el consumo de SEAN está asociado con un aumento del riesgo de casi tres veces para el inicio de empezar a fumar ⁽³⁹⁾. Por su parte, Khouja *et al.* ⁽⁷⁹⁾, realizaron una revisión sistemática del uso de cigarrillos electrónicos en adultos jóvenes no fumadores y encontraron una posible asociación con el consumo posterior de cigarrillos convencionales.

En 2014, McRobbie *et al.* publicaron una revisión sistemática Cochrane analizando la efectividad de los SEAN para dejar y reducir el tabaquismo ⁽⁸⁰⁾. Con solo dos ensayos controlados aleatorios para cada resultado, los autores concluyeron que a pesar de la baja calidad de evidencia disponible en ese momento, el uso de SEAN aumentó las posibilidades de dejar de fumar, lo cual fue consistente con los resultados del metaanálisis. A diferencia del estudio de McRobbie *et al.*, en esta revisión sistemática se tomó en cuenta una amplia variedad de estudios y diseños, lo que permitió sacar conclusiones incluyendo medidas de asociación y datos longitudinales, situación que puede ser importante para su validez externa.

Según una investigación reciente, se sabe que los SEAN se han diseñado, inicialmente, para una audiencia de consumidores adolescentes que no consumen nicotina ⁽⁸¹⁾, aunque los consumidores de nicotina siguen siendo de suma importancia desde la historia natural del consumo de cigarrillos. Dado que a la cantidad de nicotina que contienen los SEAN, la efectividad de los productos de intercambio puede variar ^(78,82-84). No obstante,

la creciente ola de reportes de efectos adversos, principalmente a nivel pulmonar ^(13,73-76), acentúa la preocupación que generan estos productos, razón por la cual muchos países y estados prohíben su comercialización, apoyados en un mayor control de estos productos por parte de organizaciones como la OMS o FDA, hasta que se aclaren las causas ⁽⁸⁵⁾.

La principal limitación es inherente a la naturaleza de una revisión sistemática rápida. Por lo tanto, no se realizaron búsquedas en la literatura gris, que podría haber contribuido con información adicional relevante. Otra limitación de nuestro análisis fue la heterogeneidad entre los estudios incluidos, lo cual es un hallazgo habitual al elaborar revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos ⁽⁸⁶⁾. Finalmente, podrían existir estudios adicionales en bases de datos bibliográficas o repositorios regionales o posterior a la fecha de búsqueda (ver material suplementario) que no se incluyeron en la presente revisión. En cuanto a las fortalezas de nuestra revisión, destacamos la inscripción del protocolo en PROSPERO, la estrategia de búsqueda exhaustiva utilizada, la evaluación del riesgo de sesgo (calidad de los estudios) y la diversidad de diseños que hemos considerado (la lista de verificación PRISMA para nuestra revisión se presenta en el material suplementario anexo 8).

En conclusión, la posibilidad de dejar de fumar cigarrillos convencionales entre consumidores actuales de SEAN se incrementó con respecto a los consumidores que nunca fueron usuarios o usaron SEAN. Sin embargo, esta asociación observada a corto plazo podría ser diferente en el largo plazo, y no asociarse directamente con un efecto positivo debido a los eventos adversos reportados de los SEAN, donde futuras investigaciones son necesarias para confirmar esta hipótesis. Los estudios económicos encontraron que la elasticidad del precio cruzado de los cigarrillos electrónicos es parcialmente intercambiable por cigarrillos convencionales. Todos estos hallazgos deben ser considerados por los formuladores de políticas para diseñar estrategias de salud pública para el control del tabaco y por los investigadores para abordar las brechas de evidencia destacadas.

Contribuciones de autoría: concepción / diseño: AC, AB, AP. Recolección y/o recopilación de datos: FRC, GS, CRR, AP, AB, AC. Análisis de datos: AC, AB, FRC, AP, CRR, GS. Interpretación de los datos, redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación final: AC, AB, AHV, AP, CRR, GS, AP, FRC. Todos los autores asumen responsabilidad frente a los contenidos del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: autofinanciado.

Conflictos de interés: AHV es miembro del comité editor de la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: al bibliotecario del IECS, Daniel Comandé, por el desarrollo de las estrategias de búsqueda y proporcionar los textos completos requeridos.

Material suplementario: disponible en la versión electrónica de la RPMESP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2018;1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- Metrics I of H. Global Burden of Disease Compare I VIZ Hub. 2019. Disponible en: <http://ihmeuw.org/4pgv>. Published 2017.
- American Cancer Society. The Cancer Atlas. Disponible en: <http://canceratlas.cancer.org/risk-factors/risks-of-tobacco/>. Published 2019.
- FCTC adopted by the C of the P to the W. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Disponible en: https://www.who.int/fctc/text_download/en/. Published 2003.
- Organization WH. The MPOWER Measures. World Health Organization. <https://www.who.int/tobacco/mpower/package/es/>. Published 2008.
- Asma S, Mackay J, Song SY, Zhao L, Morton J, Palipudi KM, *et al.* Global Adults Tobacco Survey. The GATS Atlas. Centers For Disease Control and Prevention Foundation. <http://gatsatlas.org/>. Published 2015.
- Organization WH. WHO Report On The Global Tobacco Epidemic 2019. World Health Organization. https://www.who.int/tobacco/global_report/en/. Published 2019.
- Malone RE. Tobacco industry shoving its snout under the UN tent flap. *Tob Control*. 2019;28(5):479 LP - 480. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055309
- Frieden TR, Jaffe HW, Richards CL, Iademarco MF. E-Cigarette Use Among Youth and Young Adults. A Report of the Surgeon General. *Mmwr*.
- Howard K. Koh, MD, MPH, and Clifford E. Douglas J. The San Francisco Ban and the Future of e-Cigarettes. *JAMA Forum*. <https://newsatjama.jama.com/2019/09/11/jama-forum-the-san-francisco-ban-and-the-future-of-e-cigarettes/>. Published 2019.
- Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2019;380(7):629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779.
- Kimball A, Layer M, Tenforde M. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin — Preliminary Report. 2019;1-14. doi: 10.1056/NEJMoa1911614.
- Pope DA, Poe L, Stein JS, Kaplan BA, DeHart WB, Mellis AM, *et al.* The Experimental Tobacco Marketplace: Demand and Substitutability as a Function of Cigarette Taxes and e-Liquid Subsidies. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(5):782-790. doi: 10.1093/ntr/ntz116.
- Fairchild AL, Bayer R, Colgrove J. The Renormalization of Smoking? E-Cigarettes and the Tobacco "Endgame." *N Engl J Med*. 2013;370(4):293-295. doi: 10.1056/NEJMp1313940
- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. *Cochrane Collab*. 2011.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In: *Journal of Clinical Epidemiology*. ; 2009. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- Covidence.org [Internet]. Melbourne VIC: Better systematic review management; 2021. Disponible en: <https://www.covidence.org/>.
- Study Quality Assessment Tools | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Published 2019.
- Jankhotkaew J, Pitayarasit S, Chaiyasong S, Markchang K. Price elasticity of demand for manufactured cigarettes and roll-your-own-cigarettes across socioeconomic status groups in Thailand. *Tob Control*. 2020. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055480.
- Gallet CA, List JA. Cigarette demand: A meta-analysis of elasticities. *Health Econ*. 2003. doi: 10.1002/hec.765
- StatsDirect Statistical Analysis Software. <https://www.statsdirect.com/>. Published 2019.
- Zheng Y, Zhen C, Dench D, Nonnemaker JM. U.S. Demand for Tobacco Products in a System Framework. *Heal Econ (United Kingdom)*. 2017. doi: 10.1002/hec.3384.
- Han MA. The price of tobacco and its effects on smoking behaviors in Korea: The 2015 Korea Community Health Survey. *Prev Med (Baltim)*. 2019;120(July 2018):71-77. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.01.010.
- Cheng KW, Chaloupka FJ, Shang C, *et al.* Prices, use restrictions and electronic cigarette use—evidence from wave 1 (2016) US data of the ITC Four Country Smoking and Vaping Survey. *Addiction*. 2019;1(2016):1-7. doi: 10.1111/add.14562.
- Liber AC. Heated tobacco products and combusted cigarettes: Comparing global prices and taxes. *Tob Control*. 2019. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054602
- Liber AC, Stoklosa M, Drope J, Huang J, Chaloupka F. Converging combustible and electronic cigarette prices: evidence from Nielsen retail scanner data in the United States from 2011 to 2015. *Tob Induc Dis*. 2018. doi: 10.18332/tid/83902.
- Liber AC, Drope JM, Stoklosa M. Combustible cigarettes cost less to use than e-cigarettes: Global evidence and tax policy implications. *Tob Control*. 2017. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052874.
- Grace RC, Kivell BM, Laugesen M. Estimating cross-price elasticity of e-cigarettes using a simulated demand procedure. *Nicotine Tob Res*. 2015. doi: 10.1093/ntr/ntu268.
- Quisenberry AJ, Koffarnus MN, Epstein LH, Bickel WK. The Experimental Tobacco Marketplace II: Substitutability and sex effects in dual electronic cigarette and conventional cigarette users. *Drug Alcohol Depend*. 2017. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.06.004.
- Pesko MF, Huang J, Johnston LD, Chaloupka FJ. E-cigarette price sensitivity among middle- and high-school students: evidence from monitoring the future. *Addiction*. 2018. doi: 10.1111/add.14119.
- Chen X, Yu B, Chen DG. Probabilistic discrete event systems modeling of nonlinear transitions between electronic and combustible cigarette smoking with the 2014 National Youth Tobacco Survey data. *Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci*. 2018; Jul 22(3):289-312.
- Johnson MW, Johnson PS, Rass O, Pacek LR. Behavioral economic substitutability of e-cigarettes, tobacco cigarettes, and nicotine gum. *J Psychopharmacol*. 2017. doi: 10.1177/0269881117711921.
- Rutter L, Britton J, Langley T. Price-Minimizing Behaviors in Response to Increasing Tobacco Price: A Cross-Sectional Study of Students. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 2017. doi: 10.1080/1067828X.2017.1306472.
- Stoklosa M, Drope J, Chaloupka FJ. Prices and e-cigarette demand: Evidence from the European Union. *Nicotine Tob Res*. 2016. doi: 10.1093/ntr/ntw109.
- Minami H, Teo TK. The impact of e-cigarette price changes on vaping and smoking behaviors. *Subst Use Misuse*. 2019. doi: 10.1080/10826084.2019.1592195.
- 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;358:1-8. doi: 10.1136/bmj.j3262.
- Young-Wolff KC, Klebaner D, Folck B. Documentation of e-cigarette use and associations with smoking from 2012 to 2015 in an integrated healthcare delivery system. *Prev Med (Baltim)*. 2018;109(January):113-118. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.01.012.
- 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.

- doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052705.
40. Stanton CA, Bansal-Travers M, Johnson AL. Longitudinal e-Cigarette and Cigarette Use Among US Youth in the PATH Study (2013–2015). *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2019;111:1-9. doi: 10.1093/jnci/djz006.
 41. Piper ME, Baker TB, Benowitz NL, Jorenby DE. Changes in Use Patterns Over 1 Year Among Smokers and Dual Users of Combustible and Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2019;1-9. doi: 10.1093/ntr/ntz065.
 42. Park SH, Duncan DT, Shahawy O El. Characteristics of Adults Who Switched From Cigarette Smoking to E-cigarettes. *Am J Prev Med.* 2017;53(5):652-660. doi: 10.1016/j.amepre.2017.06.033.
 43. Niaura R, Rich I, Johnson AL. Young Adult Tobacco and E-cigarette Use Transitions: Examining Stability Using Multistate Modeling. *Nicotine Tob Res.* 2020. doi: 10.1093/ntr/ntz030.
 44. Loukas A, Marti CN, Perry CL. Trajectories of Tobacco and Nicotine Use Across Young Adulthood, Texas, 2014-2017. *Am J Public Health.* 2019;109(3):465-471. doi: 10.2105/AJPH.2018.304850.
 45. Carolina N, Tobacco Y, Huang L, Kowitz SD, Sutfin EL, Patel T. School Students and Its Association With Cigarette Use And Smoking Cessation. 2016:1-12.
 46. Kasza KA, Coleman B, Sharma E. Correlates of transitions in tobacco product use by u.s. adult tobacco users between 2013–2014 and 2014–2015: Findings from the path study wave 1 and wave 2. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2014-2015.
 47. Kasza KA, Borek N, Conway KP. Transitions in tobacco product use by u.s. adults between 2013–2014 and 2014–2015: Findings from the path study wave 1 and wave 2. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2013-2014. doi: 10.3390/ijerph15112515.
 48. Hair EC, Romberg AR, Niaura R. Longitudinal tobacco use transitions among adolescents and young adults: 2014-2016. *Nicotine Tob Res.* 2019. doi: 10.1093/ntr/ntz285.
 49. 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(April 2017):129-134. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.08.002.
 50. Gentzke AS, Creamer ML, Cullen KA. Vital Signs: Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(6):157-164. doi: 10.15585/mmwr.mm6806e1.
 51. Farsalinos KE, Niaura R. E-cigarettes and Smoking Cessation in the United States According to Frequency of E-cigarette Use and Quitting Duration: Analysis of the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys. *Nicotine Tob Res.* 2020. doi: 10.1093/ntr/ntz025.
 52. Ekanem US, Cardenas VM, Cen R. Electronic nicotine delivery systems and smoking cessation in Arkansas, 2014. *Public Health Rep.* 2017;132(2):210-219. doi: 10.1177/0033354916689611.
 53. Chen JC. Flavored E-cigarette Use and Cigarette Smoking Reduction and Cessation—A Large National Study among Young Adult Smokers. *Subst Use Misuse.* 2018. doi: 10.1080/10826084.2018.1455704.
 54. Boyle RG, Amato MS, Rode P, Kinney AM, St Claire AW, Taylor K. Tobacco use among Minnesota adults, 2014. *Am J Health Behav.* 2015;39(5):674-679. doi: 10.5993/AJHB.39.5.9.
 55. Berry KM, Reynolds LM, Collins JM. 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. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054108.
 56. Barrington-Trimis JL, Bello MS, Liu F. Ethnic Differences in Pattern of Cigarette and E-Cigarette Use Over Time Among Adolescents. *J Adolesc Heal.* 2019. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.04.002.
 57. Barrington-Trimis JL, Kong G, Leventhal AM. E-cigarette use and subsequent smoking frequency among adolescents. *Pediatrics.* 2018;142(6). doi: 10.1542/peds.2018-0486.
 58. Barrington-Trimis JL, Urman R, Leventhal AM. E-cigarettes, cigarettes, and the prevalence of adolescent tobacco use. *Pediatrics.* 2016;138(2). doi: 10.1542/peds.2015-3983.
 59. Bao W, Xu G, Lu J, Snetelaar LG, Wallace RB. Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016. *JAMA.* 2018. doi: 10.1001/jama.2018.4658.
 60. Anic GM, Holder-Hayes E, Ambrose BK, *et al.* E-cigarette and Smokeless Tobacco Use and Switching Among Smokers: Findings From the National Adult Tobacco Survey. *Am J Prev Med.* 2018;54(4):539-551. doi:10.1016/j.amepre.2017.12.010
 61. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M. Cohort study of electronic cigarette use: Effectiveness and safety at 24 months. *Tob Control.* 2017;26(3):284-292. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052822.
 62. Liu X, Lugo A, Davoli E. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco?. *Tob Control.* 2019. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054726.
 63. Flacco ME, Ferrante M, Fiore M, *et al.* Cohort study of electronic cigarette use: Safety and effectiveness after 4 years of follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol. Sci.* 2019;23(1):402-412. doi: 10.26355/eurrev_201901_16789.
 64. Eastwood B, Dockrell MJ, Arnott D. Electronic cigarette use in young people in Great Britain 2013-2014. *Public Health.* 2015;129(9):1150-1156. doi: 10.1016/j.puhe.2015.07.009.
 65. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption?. A survey with a 1-year follow-up. *Addiction.* 2015. doi: 10.1111/add.12917.
 66. Beard E, Brown J, McNeill A, Michie S, West R. Has growth in electronic cigarette use by smokers been responsible for the decline in use of licensed nicotine products?. Findings from repeated-cross-sectional surveys. *Thorax.* 2015;70(10):974-978. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206801.
 67. Orth B, Merkel C. The decline of cigarette smoking among adolescents and young adults in Germany and the rising relevance of waterpipes, e-cigarettes and e-hookahs. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2018;61(11):1377-1387. doi: 10.1007/s00103-018-2820-1.
 68. Kralikova E, Novak J, West O, Kmetova A, Hajek P. Do e-cigarettes have the potential to compete with conventional cigarettes?: A survey of conventional cigarette smokers' experiences with e-cigarettes. *Chest.* 2013;144(5):1609-1614. doi: 10.1378/chest.12-2842.
 69. El-Khoury F, Bolze C, Gomajee R, White V, Melchior M. Lower smoking rates and increased perceived harm of cigarettes among French adults one year after comprehensive tobacco control measures. *Drug Alcohol Depend.* 2019;201(March):65-70. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.03.025.
 70. Smith DM, Gawron M, Balwicki L, Sobczak A, Matynia M, Goniowicz ML. Exclusive versus dual use of tobacco and electronic cigarettes among adolescents in Poland, 2010–2016. *Addict Behav.* 2019;90(October 2018):341-348. doi: 10.1016/j.addbeh.2018.11.035.
 71. Farsalinos KE, Poulas K, Voudris V, Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries. *Addiction.* 2016. Nov;111(11):2032-2040. doi: 10.1111/add.13506.
 72. Jawad M, Lee JT, Glantz S, Millett C. Price elasticity of demand of non-cigarette tobacco products: A systematic review and meta-analysis. *Tob Control.* 2018. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-054056.
 73. CDC. Lung Injury Associated with Electronic Cigarettes, or Vaping. https://interactives.nejm.org/ile/cdc_vaping/index.html. Published 2019.
 74. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD. Pathology of Vaping-Associated Lung Injury. *N Engl J Med.* 2019. doi: 10.1056/nejmc1913069.
 75. Hsuen Y, Brownstein JS. Real-Time Digital Surveillance of Vaping-Induced Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019. doi: 10.1056/nejmc1912818.
 76. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019. doi: 10.1056/nejmc1911995.
 77. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by hooking and vaping. *J Inflamm.* 2020. doi: 10.1186/s12950-020-00250-8.

78. Liu X, Lu W, Liao S. Efficiency and adverse events of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis (PRISMA-compliant article). *Med (United States)*. 2018;97(19). doi: 10.1097/MD.00000000000010324
79. 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*. 2020. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055433.
80. McRobbie H, Bullen C, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction (Protocol). *Cochrane Libr*. 2014;12(12):CD010216. Disponible en: www.cochranelibrary.com doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
81. Reuters Health. Juul disregarded early evidence it was hooking teens. 2019. https://www.reuters.com/investigates/special-report/juul-e-cigarette/?utm_source=twitter&utm_medium=Social%0A.
82. Hughes JR, Adams EH, Franzon MA, Maguire MK, Guary J. A prospective study of off-label use of, abuse of, and dependence on nicotine inhaler. *Tob Control*. 2005. doi: 10.1136/tc.2004.008367.
83. Vansickel AR, Weaver MF, Eissenberg T. Clinical laboratory assessment of the abuse liability of an electronic cigarette. *Addiction*. 2012. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.03791.x.
84. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse Res Treat*. 2013. doi: 10.4137/SART.S12756.
85. Gottlieb S, Zeller M. A Nicotine-Focused Framework for Public Health. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1111-1114. doi: 10.1056/NEJMp1707409.
86. Ciapponi A, Glujovsky D, Virgilio SA, Bardach AE. Conducting and Disseminating Epidemiological Systematic Reviews in Latin America and the Caribbean: Pitfalls and Lessons Learned. *Value Heal Reg Issues*. 2017. doi: 10.1016/j.vhri.2017.07.011.