

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) sobre la seguridad de uso de los cigarrillos electrónicos

Sección de Consumo

Arturo Anadón Navarro (presidente), Juan Arpio Santacruz, Cecilia Díaz Méndez (vicepresidenta), Cristóbal Gómez Benito, Marceliano Herrero Sinovas, Manuel Izquierdo Carrasco, Ana Belén Martín Diana, Soledad Muniategui Lorenzo, María José Toro Nozal, Germán Vicente Rodríguez

Secretaría técnica

Manuel Carbó Martínez (secretario), Miguel Ysa Valle, Luis de la Fuente Ramírez, Ana de Miguel Herrera

Número de referencia: AECOSAN-2016-006

Documento aprobado por la Sección de Consumo del Comité Científico en su sesión plenaria de 13 de julio de 2016

Grupo de trabajo

M^o José Toro Nozal (Coordinadora)
Arturo Anadón Navarro
Juan Arpio Santacruz
Cecilia Díaz Méndez
Cristóbal Gómez Benito
Manuel Izquierdo Carrasco
Germán Vicente Rodríguez

Resumen

El Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) ha evaluado el riesgo para la salud de uso de los cigarrillos electrónicos. La evaluación realizada permite concluir que la seguridad de los cigarrillos electrónicos es incierta. Hay una gran variación entre los distintos tipos de cigarrillos, la cantidad de los ingredientes en el líquido a vaporizar, así como en el contenido que se libera tras la vaporización. Los efectos sobre la salud a largo plazo son desconocidos. A corto plazo incluyen inflamación de boca y garganta, náuseas, vómitos y tos. En el vapor que se genera tras el “vapeado” se han encontrado, propilenglicol, glicerina, nicotina, aromatizantes, carcinógenos, metales pesados y otros productos químicos. No hay estudios a largo plazo que demuestren que el uso de estos cigarrillos sea eficaz para tratar la adicción al tabaco, ni tampoco estudios de toxicidad crónica en roedores para conocer los efectos a largo plazo de la exposición por el uso de los cigarrillos electrónicos. Los estudios *in vitro* sobre los efectos del vapeado de los cigarrillos electrónicos sobre la regulación del ciclo celular, estrés oxidativo y mitocondrial y daño del ADN asociado con las células de las vías aéreas humanas serían de gran utilidad para la evaluación del riesgo para la salud. Se necesitan también datos epidemiológicos sobre los efectos adversos que causan sobre la salud los cigarrillos electrónicos, especialmente en la población más vulnerable. Por otra parte, en la actualidad se está llevando a cabo la transposición de la normativa europea en lo referente a fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco.

Nota: El término “vapeado” es realmente un anglicismo pero, dado su uso extendido en revistas y medios de comunicación, se ha optado por su empleo para facilitar la comprensión de todos los lectores de este informe.

Palabras clave

Cigarrillos electrónicos (*e-cigarette*), cartuchos, depósito, envases de recarga, nicotina, propilenglicol, vapeado.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on electronic cigarettes

Abstract

The Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) has assessed the health risks associated with electronic cigarettes. The completed assessment concluded that the safety of electronic cigarettes is uncertain. The types of cigarettes, amount of ingredients in the vaporised liquid as well as the substance that is released, differ greatly. The long-term health effects are unknown. The short-term effects include mouth and throat inflammation, nausea, vomiting and coughing. Propylene glycol, glycerine, nicotine, flavouring, carcinogens, heavy metals and other chemicals have been found within the steam that is released when “vaping”. There are no long-term studies that demonstrate that e-cigarettes are effective in treating tobacco addiction, or chronic toxicity studies in rodents to learn the long-term effects of the exposure due to the use of electronic cigarettes. The *in vitro* studies on the effects of electronic cigarette smoking on cell cycle regulation, oxidative and mitochondrial stress and DNA damage associated with the cells of human airways would be of great use to evaluate the health risks. Epidemiological data on the adverse health effects of electronic cigarettes is also needed, especially on the most vulnerable population. On the other hand, the transposition of the European regulation regarding the manufacture, presentation and sale of tobacco products is currently underway.

Key words

Electronic cigarettes (*e-cigarettes*), cartridges, tank, refill packs, nicotine, propylene glycol, vaping.

Note: The term “vaping” is really an Anglicism, but given its extensive use in magazines and the media, it has been used to facilitate the readers understanding of this report.

Índice

1. Introducción
 - 1.1 Términos de referencia
 2. Usos reconocidos y marco sociológico
 3. Definición y caracterización del producto
 4. Seguridad
 - 4.1 Peligrosidad de las sustancias químicas
 - 4.2 Identificación y caracterización de la peligrosidad de la nicotina.
 - 4.3 Exposición
 - 4.4 Caracterización del riesgo
 5. Marco regulatorio
 - 5.1 Normativa aplicable
 - 5.2 La directiva 2014/40/ue del parlamento europeo y del consejo, de 3 de abril de 2014 y su transposición al derecho español
- Conclusiones
- Recomendaciones
- Referencias
- Legislación

1. Introducción

El Comité Científico de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) presenta este informe principalmente dirigido a la evaluación de la seguridad de uso de los cigarrillos electrónicos, fundamentalmente en lo relativo al contenido de los cartuchos que lo componen: nicotina, propilenglicol, glicerina y otros aditivos. Se evalúa la influencia del sistema de vaporizado en la generación del vapor que producen estos dispositivos.

Se han consultado, entre otras muchas, las siguientes bases de datos, explicitadas por su relevancia: *PubMed-Medline*, *SciFinder*, *ScienceDirect*, *Web of Knowledge* y también se ha tenido en cuenta el informe del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación de 2014. En este informe, no se ha analizado el componente electrónico.

Este informe fue aprobado en la reunión del Comité Científico de la AECOSAN celebrada el día 20 de abril de 2016. El informe fue enviado para su consideración y observaciones a la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Por este motivo este informe ha sido sometido a revisión en atención a las consideraciones emanadas de la Unidad de Prevención del Tabaquismo dependiente de la citada Dirección General. Esta revisión se ha efectuado a fecha 13 de julio de 2016.

1.1 Términos de referencia

La Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) consulta al Comité Científico sobre si los cigarrillos electrónicos (*e-cigarettes*) comportan riesgos para la salud por el hecho del acto del "vapeado" que conlleva inhalar vapor de agua acompañado de nicotina, propilenglicol, y saborizantes, entre otros. En el componente nicotina, qué rango de éste se inhala y, finalmente, qué efectos adversos pudiera tener la formación del vapor que se genera sobre terceros. Otras cuestiones a tener en cuenta son las condiciones de uso, pues inciden, directa o indirectamente, en la salud del usuario de los cigarrillos electrónicos.

2. Usos reconocidos y marco sociológico

Al tratar de analizar los riesgos para la salud del consumo de un producto, como el que nos ocupa, se deben considerar algunos aspectos que van más allá de las características intrínsecas del producto, pues afectan a las condiciones de su consumo, y, por consiguiente, a sus efectos sobre la salud.

El riesgo es una función de la peligrosidad del producto en sí y a su exposición. Esta exposición puede ser voluntaria o involuntaria. La exposición está condicionada por factores ambientales (lugar donde se consume el producto) y personales (hábitos de consumo del producto, percepciones del mismo y de su peligrosidad, y actitudes, entre otros), que influyen en la intensidad y la frecuencia del acto del consumo, en este caso, del acto del vapeado inherente al uso de los cigarrillos electrónicos. Por lo tanto, se deben tener en cuenta las circunstancias que afectan a dicho acto de vapeado para valorar mejor el riesgo del producto.

Tal y como se ha confirmado en el estudio de Grana y Ling (2014) sobre la percepción y el consu-

mo de cigarrillos electrónicos, este tipo de productos se anuncian a través de la televisión, internet e impresos como una alternativa más saludable a fumar cigarrillos de tabaco, como un método útil para dejar de fumar y reducir el consumo de cigarrillos y también como una forma de eludir las leyes antitabaco al permitir a los usuarios fumar en cualquier lugar de pública concurrencia. Se ha comprobado que las percepciones de los consumidores del riesgo y los beneficios, así como las decisiones para utilizar los cigarrillos electrónicos, están muy influidas por la forma en que se comercializan y por la existencia de una publicidad muy agresiva. Analizando los sitios web de ventas de marcas de cigarrillos electrónicos en 2012, Grana y Ling (2014) encontraron que los mensajes más importantes eran que los productos son más saludables (95 %), más baratos (93 %), y más limpios (95 %) que los cigarrillos convencionales; otras ventajas, según la publicidad, resaltaban el hecho de poder vapear en cualquier lugar de pública concurrencia (88 %), y su uso en lugares sometidos a las políticas libres de humo (71 %); que no producen humo para terceros (76 %), y asocian el consumo de estos cigarrillos electrónicos a la idea de que son más modernos (3 %) (Grana y Ling, 2014). Estas propiedades más saludables, según la publicidad, estaban reforzadas por texto e imágenes con representaciones de vídeos de médicos presentes en el 22 % de las páginas webs. Afirmaciones directas o indirectas de abandono del tabaco fueron encontradas en el 64 % de los reclamos publicitarios. En definitiva, la publicidad coincide en afirmar que los cigarrillos electrónicos sólo producen un “inofensivo vapor de agua”.

Frente a los beneficios aducidos por el “marketing”, existe un amplio consenso en considerar que faltan evidencias científicas que avalen esos supuestos beneficios. (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014).

Por otra parte, los riesgos individuales o sus beneficios y la valoración del impacto total de estos productos se producen en el contexto de una amplia disponibilidad del producto, pero también del doble uso de los cigarrillos electrónicos junto con los cigarrillos convencionales. Los datos muestran que los cigarrillos electrónicos no siempre se usan como sustitutivo de los cigarrillos de tabaco tradicional (Grana et al., 2014) , (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014).

En el contexto español, el 40 % de una muestra de 736 personas cree que los cigarrillos electrónicos tienen un efecto perjudicial sobre los usuarios y el 27 % que también afecta negativamente a personas expuestas de forma pasiva. En este mismo estudio una mayoría piensa que estos cigarrillos sirven más bien para fumar menos que para dejar de fumar (Martínez-Sánchez et al., 2015).

Aunque los datos son limitados, es evidente que las emisiones al aire que produce el cigarrillo electrónico no son simplemente “vapor de agua inocua”, como se afirma con frecuencia, y puede ser una fuente de contaminación en espacios cerrados. La introducción de los cigarrillos electrónicos en entornos de aire limpio puede provocar daños a la población si el uso del producto refuerza el acto de vapear como algo socialmente aceptable o si el uso socava los beneficios de las políticas libres de humo.

Dado que la publicidad de estos productos resalta sus “bondades”, podríamos estar ante el caso de publicidad engañosa, que trata de estimular su consumo frente al cigarrillo de tabaco convencional. Esta circunstancia ha sido tenida en cuenta en la reciente Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de abril de 2014 relativa a la aproximación de las disposicio-

nes legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco y de los productos relacionados, que incluye los cigarrillos electrónicos en su ámbito de aplicación, al igual que el borrador del Real Decreto que la incorpora al ordenamiento jurídico español y que está actualmente en tramitación.

La creencia del usuario de que estos cigarrillos electrónicos son menos perjudiciales facilita una mayor intensidad del vapeo que en el caso del fumador convencional y aumenta la exposición al riesgo al aumentar tanto la frecuencia como la intensidad del vapeo. La publicidad de este producto favorece esta situación, y aunque faltan estudios en España sobre hábitos y percepciones de los usuarios de los cigarrillos electrónicos, los datos existentes sugieren la necesidad de controlar la información de la publicidad y el etiquetado, para proporcionar al consumidor una información veraz, comprensible y completa y evitar una percepción errónea sobre el uso del producto y sus consecuencias.

3. Definición y caracterización del producto

La Directiva 2014/40/UE define «cigarrillo electrónico como un producto, o cualquiera de sus componentes, incluidos un cartucho, un depósito y el dispositivo sin cartucho o depósito, que pueda utilizarse para el consumo de vapor que contenga nicotina a través de una boquilla. Los cigarrillos electrónicos pueden ser desechables o recargables mediante un envase de recarga y un depósito, o recargables con cartuchos de un solo uso».

Un cigarrillo/cigarro electrónico (también llamado «vaporizador electrónico» o «e- cigarette» se denomina en la normativa española como “dispositivo susceptible de liberación de nicotina”. El cigarrillo electrónico es diseñado para simular y sustituir el consumo de cigarrillos de tabaco tradicional. Su diseño puede imitar los cigarrillos o bien tener un aspecto totalmente diferente que no recuerda en absoluto a los cigarrillos de tabaco (tales como bolígrafos, lápices USB, etc.), como sucede con muchos de los dispositivos más modernos.

El cigarrillo electrónico está constituido fundamentalmente por tres partes: 1) un inhalador, 2) una cámara de vaporización y 3) una batería. Muchos cigarrillos electrónicos poseen también un indicador luminoso al final del cigarrillo que simula la lumbre de un cigarrillo de tabaco convencional cuando se succiona.



Figura 1. Partes de un cigarrillo electrónico.

El inhalador está compuesto por un cartucho o recambio que contiene una disolución cuyos principales ingredientes incluyen además de nicotina (existen dispositivos en los que no está presente), un humectante como el propilenglicol o agua, con o sin la adición de glicerina y diversos aromatizantes. La cámara de atomización está compuesta por una resistencia que se calienta entre 40 y 65 °C, pudiendo alcanzar temperaturas superiores en los atomizadores de tercera generación (Yamin et al., 2010). Cuando un usuario “vapea” con este tipo de cigarrillos electrónicos, un sensor detecta el flujo de aire, se enciende la luz indicadora y se pone en funcionamiento el atomizador, este calienta el líquido que contiene el cartucho evaporándolo. El vapor que se forma es el que se inhala, no existiendo corriente secundaria de humo.

Actualmente, existen tres tipos de dispositivos en el mercado:

- 1) Los llamados dispositivos de “primera generación”, antes mencionados, que imitan el tamaño y la apariencia de los cigarrillos de tabaco convencionales y generalmente son desechables.
- 2) Los de “segunda generación”, que presentan atomizadores con posibilidad de que el usuario los rellene con líquidos comerciales. Tienen con mayor batería y capacidad para cambiar la cabeza del atomizador, mientras se mantiene el cuerpo, reduciendo así el coste de operación.
- 3) Los dispositivos de “tercera generación”, también llamados “Mod” por su amplia posibilidad de modificación, constan de baterías de litio de gran capacidad con circuitos integrados que permiten a los usuarios modificar la potencia del atomizador para alcanzar mayores temperaturas, rellenar con líquidos comerciales o preparar sus propias mezclas (Farsalinos et al., 2014).

Los principales ingredientes activos que se encuentran en el etiquetado de los cigarrillos electrónicos son, además de la nicotina y el propilenglicol, la glicerina, y diversos aromatizantes.

La Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration (FDA)) indica que estos cigarrillos poseen sustancias en su composición, con comportamiento tóxico en este uso, como dietilenglicol (anticongelante) o compuestos carcinógenos como las nitrosaminas (FDA, 2009).

4. Seguridad

Los criterios de seguridad para estos productos dependen de múltiples factores (OMS, 2014). Las diferencias en el voltaje de las baterías y los sistemas de circuitos pueden dar lugar a una considerable variabilidad en lo que respecta a la capacidad de los productos para calentar la solución y transformarla en un vapor y, por lo tanto, pueden afectar a la administración de nicotina y otros ingredientes activos y contribuir a la formación de sustancias tóxicas en las emisiones.

También, el comportamiento de los consumidores puede afectar a la absorción de nicotina, es el caso de la duración del vaporeo, el grado de inhalación y la frecuencia de uso. Sin embargo, mientras que en un cigarrillo de tabaco convencional una calada más rápida y profunda aumenta la administración de nicotina, en los cigarrillos electrónicos podría disminuirla debido al diseño para el enfriamiento del dispositivo calentador.

Además de las diferencias existentes entre los fabricantes, algunos consumidores modifican los productos para alterar la administración de nicotina y de otras drogas de abuso. Los productos

varían ampliamente en cuanto a la facilidad con que se pueden modificar y rellenar con sustancias distintas de las soluciones con nicotina.

Por todo ello, la toxicidad de los cigarrillos electrónicos varía dependiendo del diseño y tipo del cigarrillo, calidad y concentración de compuestos activos presentes en el líquido para ser vapeado, caracterización del vapor, método de fabricación y control de calidad empleado por el fabricante.

4.1 Peligrosidad de las sustancias químicas

Es difícil hacer a priori una evaluación exhaustiva de la peligrosidad de los componentes o sustancias químicas activas, ya que actualmente no existe una reglamentación específica para los cigarrillos electrónicos que regule los contenidos de nicotina y otros productos tóxicos. La reciente Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de abril de 2014 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco y de los productos relacionados, y el Real Decreto que la incorpore al ordenamiento jurídico español actualmente en tramitación, contribuirán a establecer un marco regulatorio específico para estos productos.

Si consideramos en primer lugar los ingredientes declarados en el etiquetado, dejando al margen la nicotina para un abordaje más exhaustivo, debemos señalar que algunos de ellos, como el propilenglicol, la glicerina y algunos aromatizantes, han sido aprobados para su uso en alimentos a unas determinadas concentraciones, pero eso no indica, en otros usos, que sean seguros para ser vapeados repetidamente.

- **Propilenglicol:** o propano 1,2, diol, es un excelente disolvente para muchas sustancias químicas orgánicas insolubles en agua. Es un líquido claro, incoloro, ligeramente viscoso y totalmente miscible con agua. Se utiliza, entre otras aplicaciones, como humectante en productos farmacéuticos, en los cigarrillos convencionales, en cosméticos y en desinfectantes. También se utiliza como aditivo alimentario (E-1520), como anticongelante y para hacer humo artificial.

La FDA ha determinado que el propilenglicol es “generalmente considerado como seguro” (GRAS, siglas en inglés *Generally Recognized As Safe*) para uso en alimentación, cosmética, y medicamentos. Según la Reglamentación 1994 OSHA *Hazard Communication Standard*; 29 CFR Part 1910.1200, el contacto del producto con los ojos puede causar ligera irritación y enrojecimiento, el contacto prolongado o reiterado puede provocar dermatitis e irritación en las vías respiratorias, entre otros efectos. Recomienda evitar el contacto directo con la piel y los ojos y la inhalación de neblinas de vapores (BASF-Hoja de Seguridad 1,2-PROPILENGLICOL USP. Versión: 2.0 (30054515/SDS_COS_US/ES). Fecha de revisión: 2015/02/19). Si bien la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos ha determinado que no es necesario establecer un valor umbral límite (TLV) de exposición para el propilenglicol en ambientes de trabajo; la Asociación de Higiene Industrial de Estados Unidos recomienda una exposición máxima de ocho horas para una concentración total de vapor de 50 ppm o mg/m³.

A pesar de ser de uso aprobado y considerado seguro para consumo oral, los valores podrían ser totalmente diferentes por vía inhalatoria. Algunos estudios han mostrado efectos tóxicos a corto

plazo asociados con la exposición a este producto en espacios cerrados, relacionados con irritación de ojos, garganta y vías respiratorias (Wieslander et al, 2001; Moline et al., 2000). La irritación de estas vías implica un riesgo especialmente alto en personas con patologías relacionadas. A largo plazo la exposición a propilenglicol se ha asociado con un aumento del riesgo de asma en niños (Choi et al., 2010).

– Glicerina: o propano 1,2,3 triol, es un trialcohol de características y usos parecidos al propilenglicol. También se considera seguro para consumo oral pero eso no implica que lo sea para uso inhalatorio, de hecho, se han descrito dos casos de neumonía lipoidea relacionada con el vapor con glicerina de cigarrillos electrónicos (McCauley et al., 2012), uno de ellos en España publicado en prensa (Tardón, 2014).

Por otra parte, en cuanto a las **sustancias cancerígenas**, como se ha mencionado anteriormente, la FDA encontró en los cigarrillos electrónicos cantidades detectables de sustancias cancerígenas y tóxicas para los humanos que no se declaraban, como el dietilenglicol, N-nitrosaminas e impurezas específicas del tabaco potencialmente nocivas (anabasina, miosmina, y b-nicotirina) (Goniewicz et al., 2013). El dietilenglicol es una sustancia tóxica incluida como propelente, utilizada también como anticongelante en los coches. Otros autores han encontrado también pequeñas cantidades de nitrosaminas en los líquidos de los cigarrillos electrónicos, junto con formaldehído, acetaldehído y acroleína en diferentes cigarrillos electrónicos. Probablemente, el formaldehído y la acroleína se forman a partir de la combustión de la glicerina. La acroleína se puede absorber, y se ha encontrado un producto de su degradación en la orina de consumidores de cigarrillos electrónicos, aunque en menor medida que después de fumar cigarrillos convencionales (DKFZ, 2013).

El Instituto Francés de Consumo ha realizado un análisis de muestras de cigarrillos electrónicos y ha encontrado también sustancias cancerígenas (Institut National de la Consommation, 2013) entre ellas el níquel, en concentraciones superiores que en el humo de tabaco tradicional (Williams et al., 2013). También se ha determinado la presencia de partículas en el vapor producido por cigarrillos electrónicos cuyo rango de magnitud es similar al de los cigarrillos de tabaco convencionales, predominando las partículas ultrafinas (diámetro 100-200 nm) comparadas con las de mayor tamaño detectadas en el humo de cigarrillos. Sin embargo, los niveles generados son más bajos que en los cigarrillos de tabaco convencionales (Schripp et al., 2013).

En un estudio de Williams y colaboradores (2013) se evaluó si el líquido de inhalación y el vapor resultante contenían metales traza derivados de los componentes del cigarrillo eléctrico, identificando partículas de estaño tanto en el líquido del cartucho como en vapor. El vapor contenía partículas (tamaño >1 µm) de compuestos de estaño, plata, hierro, níquel, aluminio y silicato, y nanopartículas (tamaño 100 nm) de estaño, cromo y níquel, procedentes del filamento y de otras partes metálicas y de la fibra de vidrio empleados en los dispositivos. Las concentraciones de nueve de once metales analizados en el vapor fueron iguales o superiores a las correspondientes en el humo del cigarrillo de tabaco convencional. Muchos de los elementos identificados en el vapor pueden producir enfermedades respiratorias y algunos son citotóxicos. Estos autores concluyen que la presencia de partículas metálicas y silicatos en el vapor demuestra la necesidad de mejorar

la calidad y el control en el diseño y la producción, además de llevar a cabo estudios de evaluación del posible impacto de los vapores de los cigarrillos electrónicos en la salud de los usuarios y de los no fumadores expuestos de forma pasiva.

La posible citotoxicidad de algunos líquidos para cigarrillos electrónicos ha despertado inquietud respecto al riesgo de las mujeres embarazadas que utilizan dichos dispositivos o están expuestas a sus vapores (Bahl et al., 2012). La citotoxicidad se ha relacionado también con la concentración y el número de compuestos aromatizantes utilizados en el líquido de vapeado, encontrándose en el mercado una enorme variedad de aromas (frutas, menta, caramelo, etc.). Así mismo, en opinión de la Organización Mundial de la Salud los aromas parecidos a los de las golosinas podrían atraer a los jóvenes a probar los cigarrillos electrónicos y facilitar el desarrollo del tabaquismo (OMS, 2007).

Los estudios disponibles demuestran que, por lo general, el vapor contiene compuestos carcinógenos y otras sustancias tóxicas que se encuentran en el humo del tabaco, pero en niveles medios de 1 a 2 órdenes de magnitud inferiores al humo de tabaco tradicional, aunque superiores al de un inhalador de nicotina, utilizado como medicamento-dispositivo para dejar de fumar. En ciertos casos, se ha observado que el nivel de algunos de esos agentes carcinógenos, entre ellos el formaldehído y otras sustancias tóxicas como la acroleína, es tan alto como el del humo producido por algunos cigarrillos (OMS 2010). Por lo que no se puede excluir que la utilización de cigarrillos electrónicos pueda aumentar el riesgo de cáncer u otras patologías, incluso si las sustancias tóxicas se presentan en pequeñas cantidades.

Por último, para la nicotina, en el siguiente apartado se considera específicamente la identificación y caracterización de la peligrosidad de este compuesto, y posteriormente se analizan la exposición y la caracterización del riesgo.

4.2 Identificación y caracterización de la peligrosidad de la nicotina.

La nicotina o 3-[2-(N-metilpirrolidinil)] piridina, es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el tabaco, principalmente en sus hojas. Las características tóxicas y adictivas de este alcaloide determinan un peligro conocido; tiene efectos negativos sobre: sistema nervioso central, sistema endocrino, sistema cardiovascular, aparato músculo-esquelético, sistema respiratorio, aparato gastrointestinal, metabolismo en general y desarrollo del feto. Lógicamente, estos efectos se desarrollarán potencialmente también al utilizar los cigarrillos electrónicos que contienen nicotina. Así, se ha mostrado que su uso incrementa la frecuencia cardiaca (Vansickel et al., 2013). Los niveles de nicotina en sangre aumentan cuando se utilizan cigarrillos electrónicos que contienen nicotina y, aunque estos productos parecen liberarla más lentamente y a menores niveles que los productos de tabaco convencionales, es posible que los consumidores experimentados generen mecanismos de inhalación compensatorios para aumentar la liberación de nicotina, como ya se ha señalado previamente. Los efectos farmacológicos a nivel cerebral de la nicotina se relacionan con la generación de dependencia. Los exfumadores que utilizan cigarrillos electrónicos y aquellos que consumen ambos productos, posiblemente mantienen su dependencia de la nicotina (WHO, 2012).

4.3 Exposición

En este apartado se evalúan la exposición a la nicotina través del “vapeado” del cigarrillo electrónico y la exposición no voluntaria en el ambiente. También se considera el riesgo derivado del contacto cutáneo, fundamentalmente en el momento de la recarga y la ingestión accidental del líquido de relleno por parte de los niños.

Las concentraciones de nicotina en los líquidos de los cigarrillos electrónicos pueden variar entre 0 y 26 mg/ml, incluso pueden contener más de 36 mg/ml, según las preferencias de los usuarios.

La exposición a grandes cantidades de nicotina es altamente tóxica, pudiendo ser letal. La nicotina se absorbe fácilmente a través de las mucosas y de la piel mientras que su biodisponibilidad por vía oral es baja.

Actualmente existen discrepancias cuando se establecen los valores de toxicidad para la nicotina. Así, la mayoría de los tratados de farmacología, bases de datos y fichas de seguridad del producto fijan la dosis letal para personas adultas entre 30-60 mg/persona (Mayer, 2014). Los 60 mg corresponderían a una DL_{50} oral de alrededor 0.8 mg/kg, dosis que es considerablemente más baja que los valores determinados en el laboratorio que están en un rango desde 3.3 (ratón) a más de 50 mg/kg (ratas) (Hayes, 1982).

Recientemente algunos autores (Mayer, 2014) establecen valores superiores de toxicidad. Se ha demostrado que el límite más bajo de niveles plasmáticos letales de nicotina para que aparezca una intoxicación clínica es de 4 mg/L de plasma. Considerando una biodisponibilidad oral del 20% y asumiendo una cinética lineal, la ingesta de una dosis de 60 mg/persona, cantidad que pueden llegar a tener algunos cartuchos, y que se correspondería aproximadamente con un fumado de 60 cigarrillos de tabaco convencionales, proporcionaría una concentración plasmática de nicotina de 0,18 mg/L, que supone una concentración, al menos 20 veces inferior, a los niveles plasmáticos mínimos letales. No se puede asegurar lo mismo para concentraciones superiores, que también existen y otras presentaciones. Para estos cálculos se ha considerado que cuando se fuma un cigarrillo de tabaco se capta aproximadamente 1 mg de nicotina (0,7 mg según el etiquetado de las cajetillas de tabaco y para ocho succiones de media/cigarrillo).

Además se considera que el límite más bajo que causa mortalidad de nicotina ingerida en adultos es de 510-1000 mg, lo que correspondería con un valor de DL_{50} oral de 6,5-13 mg/kg p.c. (dosis letal de una sustancia que resulta mortal para la mitad de los animales ensayados). Estos valores se han confirmado en perros que presentan una respuesta a la nicotina similar a la de humanos (Mayer, 2014).

En cuanto al riesgo del contenido de nicotina en los cigarrillos electrónicos comparado con los valores de los cigarrillos de tabaco convencionales, tanto los datos encontrados en la bibliografía como los que presenta a este Comité el Centro de Investigación y Control de la Calidad (CICC) [informe interno del INC-CICC (2011)]*, muestran niveles de concentración muy bajos en comparación con los de los cigarrillos de tabaco convencionales.

*Informe interno del INC-CICC (2011). Datos no publicados.

En este último informe (INC-CICC, 2011) el análisis cuantitativo de nicotina indica que las cantidades encontradas en el vapor que se produce al succionar el cigarrillo varían entre 0,15-1,91 mg/ cartucho o cigarrillo electrónico. Se analizaron 60 muestras de 3 marcas distintas.

Estos datos del informe INC-CICC, 2011 son unos valores altos, si se compara con los máximos permitidos por la regulación vigente para cigarrillos convencionales (<1mg de nicotina según el etiquetado en cajetillas (R.D. 1079/2002 de 18 octubre) pero no lo son tanto puesto que un cartucho o recambio de cigarrillo electrónico equivale, en las condiciones experimentales empleadas, a varios cigarrillos de tabaco convencionales.

En el informe referido del CICC del Instituto Nacional del Consumo (INC-CICC, 2011), actualmente CICC-AECOSAN, se observa que un cigarrillo convencional necesita una media de ocho succiones para ser consumido en su totalidad. Para consumir totalmente un cartucho o recambio de cigarrillo electrónico, con la máquina de fumar empleada y en las condiciones experimentales descritas, se necesita un mayor número de succiones, lo que en extrapolación correspondería a un mayor número de cigarrillos de tabaco convencionales.

En concreto, en dicho informe, la marca Nº 1 necesita 360 succiones/cartucho, la marca Nº 2 necesita, 220 succiones/cartucho y la marca Nº 3, 100 succiones/cartucho que se corresponderían con 45, 25 y 12.5 cigarrillos convencionales respectivamente si nos referimos a la media de ocho succiones por cigarrillo. Tomando en consideración la anterior relación del número de succiones/ cartucho y el número de cigarrillos a los que equivale un cartucho, los niveles de nicotina antes descritos de 0,15-1,91 mg/ cartucho o cigarrillo electrónico equivaldrían a unos valores de entre 0,003 y 0,153 mg/cigarrillo tabaco convencional.

En cualquier caso, ha de tenerse en cuenta que el método, bajo referencia ISO 4387:2000, que se utiliza para la determinación del contenido de nicotina y otras sustancias en el vapor implica el uso de una máquina de fumar diseñada para cigarrillos de tabaco convencionales y unos métodos analíticos de cromatografía de gases y espectrometría de masas, acreditados por ENAC en el CICC, que utilizan como matriz humo del tabaco de cigarrillos convencionales y no vapor procedente del vaporizado tras calentamiento por una resistencia, características particulares de este tipo de cigarrillos electrónicos. Por lo tanto, los datos obtenidos son resultado de “extrapolación” directa y deben ser valorados con precaución.

Las tablas a continuación, muestran los resultados del informe INC-CICC (2011).

Nº de cigarrillos/día	1	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Mg de nicotina/día	0,8	4	8	12	16	20	24	28	32	35	40	44	48

ml vapeados/día	mg/ml de nicotina contenidos en un cartucho																			
	36	30	28	26	24	22	20	18	16	14	12	10	9	7	6	5	4	3	2	1
1	45	38	35	33	30	28	25	23	20	18	15	13	11	9	8	6	5	4	3	1
1.5	68	56	53	49	45	41	38	34	30	26	23	19	17	13	11	9	8	6	4	2
2	90	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25	23	18	15	13	10	8	5	3
2.5	113	94	88	81	75	69	63	56	50	44	38	31	28	22	19	16	13	9	6	3
3	135	113	105	98	90	83	75	68	60	53	45	38	34	26	23	19	15	11	8	4
3.5	158	131	123	114	105	96	88	79	70	61	53	44	39	31	26	22	18	13	9	4
4	180	150	140	130	120	110	100	90	80	70	60	50	45	35	30	25	20	15	10	5
4.5	203	169	158	146	135	124	113	101	90	79	68	56	51	39	34	28	23	17	11	6
5	225	188	175	163	150	138	125	113	100	88	75	63	56	44	38	31	25	19	13	6
5.5	248	206	193	179	165	151	138	124	110	96	83	69	62	48	42	34	28	21	14	7
6	270	225	210	195	180	165	150	135	120	105	90	75	68	53	45	38	30	23	15	8
6.5	293	244	228	211	195	179	163	146	130	114	98	81	73	57	49	41	33	24	16	8
7	315	263	245	228	210	193	175	158	140	123	105	88	79	61	53	44	35	26	18	9
7.5	338	281	263	244	225	206	188	169	150	131	113	94	84	66	56	47	38	28	19	9
8	360	300	280	260	240	220	200	180	160	140	120	100	90	70	60	50	40	30	20	10
8.5	383	319	298	276	255	234	213	191	170	149	128	106	96	74	64	53	43	32	21	11
9	405	338	315	293	270	248	225	203	180	158	135	113	101	79	68	56	45	34	23	11
9.5	428	356	333	309	285	261	238	214	190	166	143	119	107	83	71	59	48	36	24	12
10	450	375	350	325	300	275	250	225	200	175	150	125	113	88	75	63	50	38	25	13

Los mililitros que se pueden “vapear” al día se expresan en la columna de la izquierda y los mg/ml de nicotina que contiene el cartucho se expresan en la fila superior. La intersección del valor columna/fila, usando las equivalencias antes descritas, muestra el número total de cigarrillos convencionales a que equivalen los ml vapeados por día.

En la actualidad se está intentando poner a punto una máquina de fumar para vapeados de este tipo de cigarrillos electrónicos.

Es necesario considerar que, si bien comparado con los cigarrillos de tabaco convencionales, los cigarrillos electrónicos aportan menor cantidad de nicotina/vapeado, el problema asociado al riesgo de estos últimos es que se puede estar “vapeando” por un tiempo indefinido, mientras que un cigarrillo de tabaco convencional después de una serie de succiones (una media de 8) éste se agota.

Por lo tanto, en función de la concentración de nicotina de cada cartucho, de su volumen total y del número de vapeados, se podría llegar a alcanzar un alto contenido de nicotina en plasma de forma menos controlable y tóxica.

Por otra parte, es necesario considerar también los posibles riesgos derivados de la exposición indirecta de los no fumadores al vapor emitido por los cigarrillos electrónicos (nicotina y algunas sustancias tóxicas) en aire interior y especialmente en aquellos lugares públicos en que su uso no esté prohibido. Existen pocos estudios que evalúen la exposición pasiva a las emisiones producidas por estos dispositivos, además en algunos casos se han realizado utilizando condiciones de

exposición que no se ajustan a las condiciones reales. Los vapores emitidos, como ya se ha comentado, pueden contener nicotina y otras sustancias químicas que se alteran durante el proceso de calentamiento dando lugar a emisiones de otros componentes potencialmente tóxicos, tales como aldehídos, hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales (Kuschner et al., 2011). Estas circunstancias hacen necesario considerar un nuevo modo de exposición que también deberá evaluarse adecuadamente.

El hecho de que los vapores exhalados contengan niveles medios de algunas sustancias tóxicas, nicotina y partículas ultrafinas en el aire más bajos que las emisiones del tabaco quemado no significa que esos niveles sean aceptables para las personas del entorno involuntariamente expuestas (Czogala et al., 2014; McAuley et al., 2012).

Además no está claro si esos niveles más bajos en los vapores exhalados se traducen en una menor exposición. Como se ha demostrado en el caso de la nicotina, donde a pesar de los niveles inferiores alcanzados en comparación con los del humo de tabaco tradicional emitido, los vapores exhalados de los cigarrillos electrónicos dan lugar a niveles similares de absorción, según se reflejan en los valores de nicotina detectados en plasma (Flouris et al., 2013). Este hecho se corrobora también con ciertos biomarcadores de exposición, como la cotinina que es el principal metabolito de la nicotina, por lo que su presencia en orina, saliva o sangre se utiliza como biomarcador específico de exposición (activa o pasiva) al humo del tabaco. Cuando se ha estudiado la exposición pasiva al vapor de los cigarrillos electrónicos frente a los convencionales, midiendo tanto los niveles de nicotina en aire como de cotinina en orina y saliva, se ha observado que aunque la concentración de nicotina es superior en espacios donde se fuman cigarrillos de tabaco convencionales que electrónicos, las concentraciones de cotinina en saliva y orina, son similares para ambos tipos de cigarrillos (Ballbè et al., 2014).

Es interesante resaltar la relación de los efectos observados tras la exposición a cigarrillos electrónicos en forma directa o a vapores de dichos cigarrillos en forma indirecta y que han sido detallados en la literatura (Callahan-Lyon, 2014):

- Sequedad de boca, irritación de la garganta y tos seca al inicio de su uso, disminuyendo con el uso prolongado
- No existe alteración en la frecuencia cardiaca, en el nivel de monóxido de carbono, ni en el nivel de nicotina plasmática
- Disminución del óxido nítrico exhalado, e incremento del ritmo respiratorio, similar al uso de cigarrillos de tabaco tradicionales
- No existe alteración en el recuento sanguíneo normal
- No existe alteración en la función pulmonar
- No existe alteración en la función cardiaca (medido por ecocardiograma)
- No existe alteración en los marcadores inflamatorios

Se debe considerar también la exposición por contacto cutáneo con los líquidos de los cigarrillos electrónicos, especialmente en el caso de que contengan nicotina debido a su elevada absorción por vía dérmica.

Finalmente, es necesario tener en cuenta el riesgo por ingestión accidental de los líquidos de los cigarrillos electrónicos por parte de los niños pequeños, que pueden resultar especialmente atractivos debido a sus aromas y sabores. La presentación más frecuente del líquido de relleno de los cigarrillos electrónicos es un vial de 5 mL, que para una concentración media de nicotina de 20 mg/ml supone una cantidad de 100 mg/vial, muy inferior al límite más bajo de niveles plasmáticos letales en adultos antes mencionado. Sin embargo esta concentración puede suponer un riesgo para los niños, en caso de una ingestión accidental del líquido de relleno, teniendo en cuenta la toxicidad de la nicotina (Cameron et al., 2013; Bassett et. al., 2014).

4.4 Caracterización del riesgo

A efectos de riesgos para la salud debe considerarse por una parte el componente electrónico del cigarrillo, aun poco evaluado y que no es objeto de este informe, y el contenido de sustancias y mezclas en el interior del cartucho, por otra.

Con los datos disponibles hasta ahora es muy difícil evaluar de forma correcta el riesgo para la salud. Hay que tener en cuenta que muy pocos cigarrillos electrónicos de los actualmente comercializados han sido sometidos a una evaluación toxicológica. Además, no existe un consenso científico sobre los estudios apropiados que deben realizarse a efectos de la evaluación del riesgo sobre la salud.

A estas limitaciones hay que sumar la no menos importante, y previamente señalada, de no disponer de una máquina de fumar para “vapeados” acorde con las características de estos cigarrillos, considerando, entre otras cosas, el tipo de matriz a analizar, las partículas que se generan y la posible transformación de unos compuestos en otros tras el calentamiento, para, una vez conseguido, obtener datos más aproximados a la realidad y definir la normativa a aplicar.

A efectos de este informe científico, se ha considerado el riesgo que comporta la inhalación del “vapeado” del líquido contenido en el cartucho, la exposición de los no fumadores y de las poblaciones de más alto riesgo (lactantes, niños, mujeres embarazadas, ancianos y personas con patologías de distinta índole entre otras), al vapor generado por este tipo de cigarrillos y la posibilidad de la ingestión accidental especialmente por parte de niños tras la rotura del cartucho o la adicción a estos cigarrillos.

No está probada la seguridad de los cigarrillos electrónicos en base a la documentación disponible. Por su contenido en nicotina y otras sustancias tóxicas, los cigarrillos electrónicos pueden suponer un riesgo para el fumador y no deben ser usados en entornos con población de alto riesgo. Además de ser una vía de entrada al tabaquismo por parte de los jóvenes.

El contenido en nicotina puede presentar variaciones. Diversos estudios han puesto de manifiesto diferencias significativas (hasta del 90 %) entre la concentración de nicotina determinada en el líquido del cigarrillo electrónico y la declarada en el etiquetado, llegando incluso a detectarse nicotina en líquidos comercializados como “sin nicotina” (Goniewicz et al., 2013). Además, como ya se ha comentado, existe una gran variabilidad en la cantidad de nicotina y otras sustancias suministradas por vapeado en función de las características de los dispositivos y las condiciones de vapeo.

Así mismo, debe considerarse el riesgo a la exposición indirecta de los no fumadores, especialmente en las poblaciones de alto riesgo, a los vapores emitidos por los cigarrillos electrónicos (nicotina y algunas sustancias tóxicas) como fumadores pasivos en espacios cerrados (Callahan-Lyon, 2014).

La nicotina se absorbe fácilmente por la piel y por lo tanto se debe evitar entrar en contacto directo con el líquido de los cigarrillos electrónicos que la contengan.

La ingestión accidental de la solución de relleno de los cigarrillos electrónicos por parte de los niños supone un riesgo grave para la salud teniendo en cuenta la toxicidad y concentración de la nicotina en dichos líquidos, que puede alcanzar el límite más bajo de niveles plasmáticos letales señalados. Por lo que es importante extremar las precauciones de seguridad en su presentación y de almacenamiento de los líquidos que contengan nicotina, para mantenerlos fuera del alcance de los niños. Tanto los cigarrillos electrónicos como los envases de recarga deben presentar cierres de seguridad para niños.

Para futuras evaluaciones del riesgo es importante considerar, además de los ya mencionados biomarcadores de exposición, el riesgo de enfermedades, morbilidad y mortalidad, al comparar diferentes clases de productos de tabaco entre los usuarios y no- usuarios de tabaco, y, en todo caso, la evaluación de los efectos adversos a largo plazo sobre posibles daños celulares (modificaciones sobre el ciclo celular, estrés oxidativo, mutaciones en el DNA, etc.) de las células de la mucosa y de las vías respiratorias.

La mayor laguna es la falta de datos epidemiológicos, por una parte, a largo plazo sobre los efectos en la salud de las personas que utilizan cigarrillos electrónicos, y por otra sobre los efectos de la exposición total. La creencia de que los cigarrillos electrónicos son una alternativa más segura a los cigarrillos de tabaco tradicional aún no se ha validado científicamente, y la comercialización dirigida a personas jóvenes es especialmente preocupante. Varios sistemas de administración disponibles en el mercado permiten al usuario ajustar manualmente el voltaje y los niveles de nicotina, lo que introduce, como ya hemos comentado anteriormente, aún más variables en la evaluación del riesgo para la salud.

5. Marco regulatorio

5.1 Normativa aplicable

La Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, no considera los cigarrillos electrónicos “productos del tabaco”, ya que reserva esta denominación a “los [productos] destinados a ser fumados, inhalados, chupados o masticados, que estén constituidos, aunque sólo sea en parte, por tabaco” (artículo 2.1, letra a). No obstante, desde la reforma de la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, llevada a cabo mediante Ley 3/2014, de 27 de marzo, los cigarrillos electrónicos tienen la consideración de “dispositivos susceptibles de liberación de nicotina” (esta expresión se define en el artículo 2.1, letra f, de la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, como “un producto, o cualquiera de sus componentes, incluidos los cartuchos y el dispositivo sin cartucho, que pueda utilizarse para el consumo de vapor que contenga nicotina a través de una boquilla”). Desde la entrada en vigor de

dicha reforma, las Disposiciones adicionales duodécima y decimotercera de esa disposición limitan los lugares de utilización (o consumo) y venta de estos dispositivos, y restringen su publicidad. Con relación a su contenido, los cigarrillos electrónicos deben cumplir las siguientes disposiciones nacionales y de la Unión Europea sobre mezclas:

- Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas;
- Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos;
- Real Decreto 717/2010, de 28 de mayo, por el que se modifican el Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas y el Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos;
- Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) N° 1907/2006;
- Reglamento (CE) N° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) N° 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) N° 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión.

Conviene poner de relieve, con relación al Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, que el artículo 52 contempla la posibilidad de que los Estados miembros adopten individualmente medidas provisionales cuando tengan razones justificadas para considerar que una sustancia o mezcla, aun cumpliendo lo dispuesto en el Reglamento, constituye un riesgo grave para la salud humana o para el medio ambiente. Estas medidas tienen que notificarse a la Comisión para que, en el plazo de 60 días, las autorice u ordene su revocación.

En virtud de ese precepto, los Países Bajos han adoptado una medida provisional consistente en obligar a los productores a incorporar cierres de seguridad para niños en los cigarrillos electrónicos y los envases de recarga, exigencia que va más allá de lo dispuesto en el Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo. La Comisión autorizó esta medida, tras su notificación por los Países Bajos, a través de la Decisión de Ejecución (UE) 2015/744, de 8 de mayo de 2015. Se trata de una autorización temporal, que permanecerá en vigor hasta que el Estado miembro apruebe las medidas de transposición de la Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, o expire el plazo para dicha transposición (19 de mayo de 2016), ya que esta Directiva establece una medida similar en el artículo 20.

En materia de etiquetado, la Disposición adicional 12ª de la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, declara aplicable el artículo 3, apartados 2 y 3, a los dispositivos susceptibles de liberación de nicotina

y productos similares. El artículo 3, apartado 2, establece que “en el empaquetado de los productos del tabaco deberá incluirse una referencia expresa a la prohibición de su venta a menores de dieciocho años”. La utilización en el precepto de la expresión “productos del tabaco” suscita dudas sobre su aplicabilidad a los dispositivos susceptibles de liberación de nicotina.

La normativa específica sobre etiquetado establecida en el Real Decreto 1079/2002, de 18 de octubre, por el que se regulan los contenidos máximos de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono de los cigarrillos, el etiquetado de los productos del tabaco, así como las medidas relativas a ingredientes y denominaciones de los productos del tabaco, modificado por Real Decreto 639/2010 de 14 de mayo, sólo se aplica a los productos del tabaco. Por lo tanto, los cigarrillos electrónicos quedan fuera de su ámbito de aplicación y, a falta de otra normativa específica, el etiquetado de éstos se regirá por lo dispuesto en el Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre mezclas, y en el Real Decreto 1468/1988, de 2 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de etiquetado, presentación y publicidad de los productos industriales destinados a su venta directa a los consumidores y usuarios.

5.2 La Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 3 de abril de 2014 y su transposición al Derecho español

(Esta directiva está en proceso de transposición)

La Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 3 de abril de 2014, establece normas de armonización a escala de la Unión Europea sobre “la comercialización y el etiquetado de determinados productos relacionados con los productos del tabaco; en concreto los cigarrillos electrónicos y los envases de recarga” (artículo 1, letra f) siempre que estos últimos productos no estén sujetos a un requisito de autorización en virtud de la Directiva 2001/83/CE, sobre medicamentos, o a los requisitos establecidos en la Directiva 93/42/CEE, sobre productos sanitarios (artículo 20, apartado 2).

En particular, la Directiva regula pormenorizadamente, en el artículo 20, aspectos de los cigarrillos electrónicos y los envases de recarga relativos a su comercialización, composición, información que debe acompañar al producto, etiquetado y publicidad. Asimismo, impone a los fabricantes e importadores la obligación de elaborar determinada información y ponerla a disposición de las autoridades públicas.

Por lo que se refiere a la comercialización, la Directiva obliga a los fabricantes e importadores de cigarrillos electrónicos y envases de recarga a notificar a las autoridades competentes de los Estados miembros, con una antelación de 6 meses, todos los productos que pretenden comercializar. La notificación debe incluir la información que se detalla en la Directiva, entre la que se incluye “los datos toxicológicos acerca de los ingredientes y emisiones del producto, incluso sometidos a calentamiento, mencionándose, en particular, sus efectos sobre la salud de los consumidores y teniendo en cuenta, entre otras cosas, su posible efecto adictivo”.

Con relación a la composición de los envases de recarga, la Directiva dedica una especial atención a regular el ingrediente de la nicotina. También, prohíbe que el líquido que contiene la nicotina contenga los siguientes aditivos:

- Vitaminas y otros aditivos que creen la impresión de que un producto del tabaco reporta beneficios para la salud o reduce los riesgos para la misma;
- cafeína y taurina y otros aditivos y compuestos estimulantes asociados con la energía y la vitalidad;
- aditivos con propiedades colorantes durante la combustión;
- aditivos que tengan propiedades CMR sin combustión.

No se regula la presencia en los cartuchos de glicerina o de propilenglicol.

Asimismo, la Directiva establece que “los Estados miembros garantizarán [...] que en la fabricación del líquido que contiene la nicotina se usen solo ingredientes de gran pureza” y “que, con excepción de la nicotina, en el líquido que contiene la nicotina se usen solo ingredientes que no sean peligrosos para la salud humana, tanto en forma caliente como fría”.

La Directiva deja a los Estados miembros la responsabilidad de adoptar normas sobre aromas (vid. considerando N° 47 de la Directiva) y les invita, al regular la comercialización de productos aromatizados, a ser muy conscientes del atractivo potencial de dichos productos para los jóvenes y los no fumadores. También les recuerda que toda prohibición de tales productos aromatizados debe estar justificada y notificarse de conformidad con la Directiva 98/34/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de junio de 1998, por la que se establece un procedimiento de información en materia de las normas y reglamentaciones técnicas”.

En el artículo 20, apartado 4, de la Directiva se establece la obligación de los Estados miembros de garantizar que los cigarrillos electrónicos muestren información suficiente y adecuada acerca de su utilización segura, con objeto de proteger la salud y la seguridad humanas, contengan advertencias sanitarias adecuadas, y no incluyan ningún elemento o característica que pueda inducir a error.

En concreto, los Estados deben garantizar que las unidades de envasado de cigarrillos electrónicos y de envases de recarga incluyen un folleto con instrucciones de información sobre los siguientes aspectos:

- El uso y el almacenamiento, incluidos la advertencia de que el producto no se recomienda para consumo de jóvenes y no fumadores;
- las contraindicaciones;
- las advertencias a grupos de riesgo específicos;
- los posibles efectos adversos;
- la adicción y toxicidad;
- los datos de contacto del fabricante o importador y de una persona física o jurídica en la Unión;

Asimismo, los Estados miembros deben garantizar que las unidades de envasado así como todo embalaje exterior de cigarrillos electrónicos y de envases de recarga incluyan cierta información sobre los ingredientes y lleven una de las dos advertencias sanitarias que se enuncian en la Directiva sobre la presencia de nicotina en el producto.

La Directiva tampoco armoniza las normas sobre entornos libres de humo, ni sobre disposiciones nacionales de compraventa o publicidad, o sobre extensión de marca, ni introduce un límite de edad para los cigarrillos electrónicos o envases de recarga.

En el artículo 20, apartado 6, se autoriza a los Estados miembros a prohibir la venta a distancia transfronteriza de cigarrillos electrónicos y envases de recarga a los consumidores. Los Estados miembros que no prohíban dichas ventas deberán exigir a los minoristas que las hagan registrarse ante las autoridades del Estado miembro en el que se sitúe el establecimiento y del Estado miembro de residencia del cliente potencial, así como a disponer de un sistema que les permita verificar la edad del consumidor que realiza la compra.

Finalmente, recientemente, se ha aprobado la Decisión de Ejecución (UE) 2016/586, de la Comisión, de 14 de abril de 2016, relativa a las normas técnicas para el mecanismo de recarga de los cigarrillos electrónicos.

Conclusiones

Los cigarrillos electrónicos generan riesgos para la salud.

1. A corto plazo, se han observado efectos adversos similares a aquellos asociados al humo del tabaco: inflamación de boca y garganta, náuseas, vómitos y tos.
2. Para los componentes mayoritarios en los líquidos de los cartuchos de los cigarrillos electrónicos, propilenglicol y glicerina, a pesar de ser considerados como seguros y aprobados para el consumo en alimentación, no está demostrada su inocuidad por la repetida inhalación a las temperaturas alcanzadas en los dispositivos electrónicos. Otras sustancias contenidas en el líquido de los cartuchos no tóxicas per se, pueden serlo en el vapor del fumado, incluso podrían generar otras sustancias, aun no detectadas, producto de su degradación tras el calentamiento y que pudieran ser tóxicas.
3. Se han detectado sustancias aromatizantes, cancerígenas, metales pesados y otros productos químicos en el líquido de los cartuchos de los cigarrillos electrónicos. Algunas de estas sustancias son potencialmente peligrosas o tóxicas cuando son vapeadas tras su calentamiento.
4. Se han evidenciado, además, sustancias que no se identifican en el etiquetado o aparecen en cantidad distinta a la informada, lo que prueba unos deficientes sistemas de calidad en la producción que, en consecuencia, generan mayores riesgos para la salud derivados de su uso.
5. El vapor que se genera al ambiente contiene, entre otros productos, propilenglicol, nicotina y sustancias cancerígenas que contaminan los espacios cerrados, con los consecuentes riesgos por exposición pasiva para poblaciones vulnerables de alto riesgo (lactantes, niños, mujeres embarazadas, ancianos y patologías de distinta índole).
6. Teniendo en cuenta que no hay una máquina específica de fumar cigarrillos electrónicos que permita evaluar las concentraciones de nicotina, el enfoque de la extrapolación de los datos obtenidos utilizando una máquina de fumar convencional y para una pequeña muestra, parecen indicar que la media del contenido por succión de este alcaloide en los cigarrillos

electrónicos es 10 veces inferior al contenido máximo admitido para los cigarrillos de tabaco convencionales.

7. La concentración plasmática de nicotina obtenida tras el vapeado de estos cigarrillos está muy por debajo del límite más bajo de niveles plasmáticos letales para la nicotina en el hombre.
8. La concentración de nicotina varía de unos cartuchos a otros y puede resultar altamente tóxica si se ingiere directamente el líquido. Este hecho genera un riesgo grave para la salud en el caso de una ingesta accidental por parte de la población infantil, y se vería incrementado por la ausencia de advertencias de seguridad que informaran del riesgo para los niños y de la conveniencia de mantener el producto fuera de su alcance; y por el hecho de que el cigarrillo electrónico, o su envase de recarga, carecieran del correspondiente cierre de seguridad para niños. Igualmente, los mecanismos de recarga presentan un riesgo por contacto cutáneo o ingestión accidental de dichos líquidos.
9. No se ha demostrado la eficacia de los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar. Se podría reducir el deseo de fumar y otros síntomas característicos del abandono, aunque algunos fumadores podrían cambiar temporalmente el consumo de tabaco por estos productos sin conseguir el cese total.
10. Potencialmente, los cigarrillos electrónicos podrían actuar en el mantenimiento o iniciación de la adicción a la nicotina, especialmente entre la población más joven.
11. La exposición al riesgo aumenta por los hábitos de los usuarios de cigarrillos electrónicos, al aumentar la frecuencia de vapeado y la intensidad del mismo.
12. La publicidad engañosa sobre los cigarrillos electrónicos y sus consecuencias sobre la salud es susceptible de incitar a un consumo de este producto, a pesar de sus riesgos efectivos para la salud.
13. El cumplimiento de las prescripciones previstas en la Directiva 2014/40/UE asegura un nivel de seguridad para los consumidores mucho más elevado en estos dispositivos. Este nivel de seguridad quedará consolidado en la transposición de la Directiva al ordenamiento jurídico interno del Estado. La propuesta para dicha transposición ha sido elaborada por el MSSSI.

Recomendaciones

En base a los estudios disponibles, para poder evaluar adecuadamente el riesgo sobre la salud por el uso de los cigarrillos electrónicos, por parte de los diferentes actores públicos y privados, se debería:

1. Realizar más estudios que determinen la composición, las medidas de control de calidad en la fabricación, cantidad y características de los compuestos químicos incluidos en los cartuchos.
2. Definir el método de producción del vapor, los posibles productos para remplazar a la nicotina, los biomarcadores y los parámetros que permitan estudiar la viabilidad de las células de la mucosa y de vías respiratorias (cambios en el ciclo celular, daño en el DNA, estrés oxidativo, etc.) que estén en contacto con el vapor del vapeado.
3. Desarrollar estudios a largo plazo que demuestren si el uso de estos cigarrillos es eficaz o no para tratar la adicción al tabaco, y para conocer los efectos crónicos de índole toxicológica de la exposición a los cigarrillos electrónicos.

4. Llevar a cabo estudios epidemiológicos que tengan en cuenta los efectos sobre la salud del uso de los cigarrillos electrónicos en especial para poblaciones de alto riesgo (lactantes, niños, mujeres embarazadas, ancianos y patologías de distinta índole).
5. Realizar pruebas en máquinas de fumar que permitan obtener unos resultados más ajustados con el método de vapeado propio de este producto.
6. Llevar a cabo estudios sobre los efectos del consumo de glicerina y de propilenglicol por vía inhalatoria y, en función de sus resultados, adaptar la normativa.
7. Profundizar, mediante estudios, en los efectos de la diferencia de voltaje y los sistemas de circuitos sobre la administración de los distintos ingredientes y la posibilidad de formación de nuevas sustancias tóxicas.
8. Realizar un mayor control sobre la publicidad de los cigarrillos electrónicos para evitar información engañosa, incompleta o ambigua.

Referencias

- Bahl, V., Lin, S., Xu, N., Davis, B. y Wang, Y. (2012). Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology*, 34 (4), pp: 529-537.
- Ballbè, M., Martínez-Sánchez, J.M., Sureda, X., Fu, M., Pérez-Ortuño, R., Pascual, J.A., Saltó, E. y Fernández, E., (2014). Cigarettes vs. e-cigarettes: Passive exposure at home measured by means of airborne marker and biomarkers. *Environmental Research*, 135, pp: 76-80.
- Bassett, R.A, Osterhoudt, K y Brabazon, T., (2014). Nicotine Poisoning in an Infant. *New England Journal of Medicine*, 370, pp: 2249-2250.
- Callahan-Lyon, P., (2014). Electronic cigarettes: human health effects. *Tobacco Control*, 23, Supplement 2, pp: ii36-ii40.
- Cameron, J.M., Howell, D.N., White, J.R., Andrenyak, D.M., Layton, M.E. y Roll, J.M. (2013). Variable and potentially fatal amounts of nicotine in e-cigarette nicotine solutions. *Tobacco Control*, 23(1), pp: 77-78.
- Choi, H., Schmidbauer, N., Sundell, J., Hasselgren, M., Spengler, J. y Bornehag, C.G., (2010). Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS ONE*, 6(6), doi:10.1371
- Czogala, J.L., Goniewicz, M.L., Fidelus, B., Zielinska-Danch, W., Travers, M.J. y Sobczak, A., (2014). Secondhand exposure to vapors from electronic cigarettes. *Nicotine Tobacco Research*, 16(6), pp: 655-62.
- DKFZ. German Cancer Research Center (DKFZ). (2013). Electronic Cigarettes-An Overview. *Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control*, 19, pp: 1-38
- Farsalinos, K.E. y Polosa, R., (2014). Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(2), pp: 67–86.
- EU. European Union (EU). Comunicaciones procedentes de las Instituciones, Órganos y Organismos de la Unión Europea. Diario Oficial de la Unión Europea C 10 E de fecha 14/12/2011. Parlamento Europeo. Preguntas escritas con respuesta. P- 6535/09 (FR) de Frédérique Ries (ALDE) a la Comisión (22 de diciembre de 2009). Asunto: Legislación futura sobre los cigarrillos electrónicos. Respuesta de la Comisión (28 de enero de 2010)
- FDA. Food and Drug Administration (FDA). News release July 22, (2009). FDA and Public Health Experts Warn About Electronic Cigarettes. (<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm173222.htm>)
- Flouris, A.D., Chorti, M.S., Poulitani, K.P., Jamurtas, A.Z., Kostikas K, y Tzatzarakis, M.N., (2013). Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhalation Toxicology*, 25(2), pp: 91–101.
- Goniewicz, M.L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A. y Kurek, J., (2014). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tobacco Control*, 23(2), pp: 133–139

- Goniewicz, M.L., Kuma, T., Gawron, M., Knysak, J. y Kosmider, L., (2013). Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine & Tobacco Research*, 15, pp: 158–66.
- Grana, R.A y Ling, L., (2014). Smoking Revolution. A content analysis of electronic cigarette retail websites. *American Journal of Preventive Medicine*, 46(4), pp: 395-403.
- Grana R, Benowitz N y Glantz SA., (2014). Background Paper on E-cigarettes (Electronic Nicotine Delivery Systems). Center for Tobacco Control Research and Education, University of California San Francisco. WHO Collaborating Center on Tobacco Control. Series: WHO Tobacco Control Papers. (<http://escholarship.org/uc/item/13p2b72n>).
- IPCS INCHEM. International Programme on Chemical Safety - Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations. *World Health Organization (WHO)*. Nicotine (PIM), 06-15-15, (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm>).
- Nicotine (ICSC 0519), 06-15-15, (<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0519.htm>).
- Kuschner, W.G., Reddy, S., Mehrotra, N. y Paintal, H.S., (2011). Electronic cigarettes and thirdhand tobacco smoke: two emerging health care challenges for the primary care provider. *International Journal of General Medicine*, 4, pp: 115-20.
- Martínez-Sánchez, J.M., Fu, M., Martín-Sánchez, J.C., Ballbè, M., Saltó, E. y Fernández, E., (2015). Perception of electronic cigarettes in the general population: does their usefulness outweigh their risks?. *BMJ Open*, 5(e009218) pp: 1-7
- Mayer, B., (2014). How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*, 88 (1), pp: 5-7.
- McAuley, T.R., Hopke, P.K., Zhao, J. y Babaian, S., (2012). Comparison of the effects of e-cigarette vapor and cigarette smoke on indoor air quality. *Inhalation Toxicology*, 24(12), pp: 850-857
- McCauley, L., Markin, C. y Hosmer, D., (2012). An unexpected consequence of electronic cigarette use. *Official journal of the American College of Chest Physicians*, CHEST, 141(4), pp: 1110-1113.
- Moline, J.M., Golden, A.L., Highland, J.H., Wilmarth, K.R y Kao, A.S., (2000). Health effects evaluation of theatrical smoke, haze and pyrotechnics. Informe Final, (www.actorsequity.org/docs/safesan/finalreport.pdf).
- MSSSI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), (2014). Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual, evidencia disponible y regulación. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. (<https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/InformeCigarrilloselectronicos.pdf>).
- N'Sondé, V. Institut National de la Consomation (INC), (2013). Pas si inoffensive, la cigarette électronique. 60 Millions de consommateurs, N° 485, septiembre, 2013.
- OMS. Organización Mundial de la Salud (OMS). Conferencia de las Partes en el Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (FCTC), sexta reunión, 2014. FCTC/COP/6/10
- Schripp, T., Markewitz, D., Hued, E. y Salt hammer, T., (2013). Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air*, 23(1), pp: 25–31.
- Tardón, L., (2014). Artículo periodístico: Diagnostican el primer caso de neumonía por 'vapear'. Diario El Mundo (España), fecha: 13/03/2014. Sección Salud. <http://www.elmundo.es/salud/2014/03/13/5321d3d0ca4741eb4f8b4576.html>
- Vansickel, A.R. y Eissenberg, T., (2013). Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine & Tobacco Research*, 15(1), pp: 267-270.
- WHO. World Health Organization (WHO), (2007). The scientific basis of tobacco product regulation: a WHO Study Group on Tobacco Product Regulation report. Candy-flavoured tobacco products: research needs and regulatory recommendations. WHO technical report series, N° 945, pp: 25-42.
- WHO. World Health Organization (WHO), (2012). Electronic nicotine delivery systems, including electronic cigarettes. Report by the Convention Secretariat, Fifth sesión, FCTC/COP/5/13.

- Wieslander, G., Norbäck, D. y Lindgren, T., (2001). Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occupational and Environmental Medicine*, 58(10), pp: 649-655.
- Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, Lin S y Talbot P., (2013). Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and vapor. *PLoS ONE*, 8(3), doi:10.1371.
- Yamin, C.K.L. Bitton, A. y Bates, D.W., 2010. E-cigarettes: a rapidly growing Internet phenomenon. *Annals of Internal Medicine*, 153(9), pp: 607-609

Legislación

- Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco, BOE núm. 309, de 27 de diciembre de 2005.
- Ley 3/2014, de 27 de marzo, por la que se modifica el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias, aprobado por el Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, BOE núm. 76, de 28 de marzo de 2014 (corrección de errores en BOE núm. 117, de 14 de mayo de 2014).
- Ley 1/2016, de 7 de abril, de atención integral de adicciones y drogodependencias del País Vasco. BOE núm. 105, de 2 de mayo de 2016.
- Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, BOE núm. 133, de 5 de junio de 1995.
- Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos, BOE núm. 54, de 4 de marzo de 2003.
- Real Decreto 717/2010, de 28 de mayo, por el que se modifican el Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas y el Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos, BOE núm. 139, de 8 de junio de 2010.
- Real Decreto 1079/2002, de 18 de octubre, por el que se regulan los contenidos máximos de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono de los cigarrillos, el etiquetado de los productos del tabaco, así como las medidas relativas a ingredientes y denominaciones de los productos del tabaco, BOE núm. 251, de 19 de octubre 2002.
- Real Decreto 639/2010, de 14 de mayo, por el que se modifica el Real Decreto 1079/2002, de 18 de octubre, por el que se regulan los contenidos máximos de nicotina, alquitrán y monóxido de carbono de los cigarrillos, el etiquetado de los productos del tabaco, así como las medidas relativas a ingredientes y denominaciones de los productos del tabaco, BOE núm. 135, de 3 de junio de 2010.
- Real Decreto 1468/1988, de 2 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de etiquetado, presentación y publicidad de los productos industriales destinados a su venta directa a los consumidores y usuarios, BOE núm. 294, de 8 de diciembre de 1988.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Proyecto de Real Decreto por el que se regulan la fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco y los productos relacionados, disponible en <http://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdtabaco.pdf>.
- Reglamento (CE) N° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) N° 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) N° 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. DOUE de 29 de mayo de 2007, N° L 136, pg. 3.
- Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas

67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) no 1907/2006. DOUE de 31 de diciembre de 2008, N° L 353, pg. 1.

Decisión de Ejecución (UE) 2015/744, de 8 de mayo de 2015, por la que se autoriza la medida provisional adoptada por los Países Bajos con arreglo al artículo 52 del Reglamento (CE) N° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, en relación con requisitos adicionales de envasado y etiquetado para los cigarrillos electrónicos que contienen nicotina y para los envases de recarga. DOUE de 9 de mayo de 2015, N° L 118, pg. 8.

Decisión de Ejecución (UE) 2016/586 de la Comisión, de 14 de abril de 2016, relativa a las normas técnicas para el mecanismo de recarga de los cigarrillos electrónicos. DOUE L 101/15, de 16 de abril de 2016).

Directiva 93/42/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993, relativa a los productos sanitarios. DOCE de 12 de julio de 1993, N° L 169, pg. 1.

Directiva 98/34/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de junio de 1998, por la que se establece un procedimiento de información en materia de las normas y reglamentaciones técnicas. DOCE de 21 de julio de 1998, N° L 204, pg. 37.

Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOCE de 28 de noviembre de 2001, N° L 311, pg. 67.

Directiva 2014/40/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 3 de abril de 2014 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de fabricación, presentación y venta de los productos del tabaco y de los productos relacionados. DOUE de 29 de abril de 2014, N° L 127, pg. 1.