

Sistemas Electrónicos de Suministro de Nicotina (Cigarrillos Electrónicos): Consideraciones Para el Otorrinolaringólogo Pediátrico

Sneh Biyani y Craig S Derkay

Introducción

Introducidos por primera vez en el mercado estadounidense en 2007, los cigarrillos electrónicos son dispositivos a batería, que suministran vapores que contienen nicotina a los pulmones por inhalación. Estos dispositivos a batería vaporizan la nicotina y los disolventes portadores variables, que luego se inhalan para su uso. La inhalación de este líquido también se conoce como ‘vapear’. Existen muchas variaciones de estos dispositivos, incluyendo cigarrillos electrónicos, cachimba electrónica, vaporizadores personales y vaporizadores de persecución de nubes. Colectivamente, estos dispositivos se denominan, por lo tanto, sistemas electrónicos de suministro de nicotina (*electronic nicotine delivery system* - ENDS). Se parecen a los cigarrillos tradicionales que contienen tabaco, tanto en su apariencia como en su método de administración de nicotina. La atracción reside en el suministro de altas concentraciones de nicotina, sin riesgo de los humos asociados con la combustión del tabaco. Al mismo tiempo, el uso de cigarrillos electrónicos satisface el impulso oral asociado con el acto de fumar. Un cigarrillo electrónico típico está compuesto de tres partes: 1) una batería recargable 2) un cartucho que contiene una solución de nicotina y 3) un “dispositivo de atomización” que aerosoliza la solución.

Estos productos se comercializan como una alternativa más segura al uso tradicional del tabaco y como un complemento para dejar de fumar. La controversia sobre los cigarrillos electrónicos, especialmente en la población joven, está aumentando, a medida que se incrementa el uso de este producto ¹. Los defensores recomiendan el uso de ENDS como una herramienta para dejar de fumar, citando su menor toxicidad, en comparación con el tabaco combustible. Otros comparten preocupaciones con respecto a la falta de datos sobre la atención médica, la influencia en la población pediátrica, la preocupación por el uso de cigarrillos tradicionales y cigarrillos electrónicos juntos, y la falta de regulación actual.

Efectos en la salud y riesgos

Los cigarrillos electrónicos no requieren combustión, ni contienen muchos de los carcinógenos encontrados en los cigarrillos tradicionales; por lo tanto, se espera que tanto el uso activo como la exposición de segunda mano sean menos tóxicos. Sin embargo, dada la reciente introducción de estos productos en el mercado, los efectos a largo plazo sobre la salud son desconocidos y las investigaciones están en curso.

El líquido del cigarrillo electrónico se aerosoliza para producir un vapor, que es entonces inhalado. El líquido, más comúnmente, contiene nicotina, propilenglicol, glicerina, agua y con frecuencia aromatizantes. Múltiples estudios han demostrado que el contenido de este líquido es variable²⁻⁴. El contenido de nicotina dentro de estos dispositivos y el contenido del vapor resultante varía entre marcas, e incluso dentro de las propias marcas. El etiquetado de los productos también ha sido un problema. Algunos estudios han demostrado inconsistencias entre el contenido de nicotina descrito en las etiquetas y el contenido real; de hecho, algunos productos comercializados como libres de nicotina incluso han demostrado que contienen nicotina, y algunos de ellos en concentraciones significativas⁴. La inhalación de cigarrillos electrónicos introduce otro factor a considerar, ya que la aerosolización y el suministro de nicotina son inconsistentes durante el uso.

Se están investigando tanto el contenido de vapor como el tamaño de partícula dentro del vapor. Cómo estos afectan el aire en el medio ambiente no está claro. Algunos estudios demuestran tanto partículas finas como ultrafinas dentro del vapor del cigarrillo electrónico, resultando en una inhalación pulmonar variable con exposición activa y pasiva. También se está estudiando el contenido de las emisiones de partículas de los cigarrillos electrónicos. Pellegrino *et al* demostraron que si bien las emisiones de partículas de los cigarrillos electrónicos superaron ligeramente las directrices de la Organización Mundial de la Salud, las emisiones fueron 15 veces más bajas que después del uso de los cigarrillos convencionales. Las nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) son carcinógenos conocidos que se encuentran en el tabaco tradicional. Éstas también se han detectado dentro del vapor de la mayoría de los cigarrillos electrónicos a concentraciones variables, aunque se ha demostrado que los niveles son 9-450 veces más bajos que en el humo de cigarrillo tradicional⁴. Similarmente los carbonilos, otros carcinógenos potenciales, se han detectado en los vapores de cigarrillos electrónicos en concentraciones que van desde “por debajo del límite de detección” hasta niveles comparables al humo de cigarrillo estándar⁴.

Propilenglicol y glicerol vapor son componentes principales dentro de los cartuchos de cigarrillos electrónicos y son conocidos irritantes de la vía aérea superior. Poco se sabe sobre las consecuencias a largo plazo para la salud de la inhalación repetida de estos productos químicos^{2,4-6}.

Los saborizantes son otro aditivo comúnmente encontrado en los cigarrillos electrónicos, muchos de los cuales derivan de los utilizados en los alimentos. La Asociación de Fabricantes de Sabor y Extracto regula la seguridad de los productos químicos utilizados en los sabores alimentarios, sin embargo, estas normas de seguridad son para la ingestión. Por lo tanto, no se pueden aplicar a la inhalación de tales productos químicos⁷. Los saborizantes en aerosol contienen específicamente diacetil, un producto químico que tiene potencial para implicaciones respiratorias adversas⁷. Los primeros estudios han identificado específicamente que el saborizante de la canela tiene potencial citotóxico⁸. Esto introduce otra variable desconocida en la salud y seguridad de estos productos, en la que más investigación y estudios son necesarios.

La nicotina en sí misma es altamente adictiva, con efectos deletéreos conocidos, incluyendo resultados cognitivos adversos en los niños y estrés negativo impuesto sobre el sistema cardiovascular⁹. La nicotina medicinal ha demostrado ser segura cuando se administra en niveles no tóxicos¹⁰. Sin embargo, como los niveles de nicotina en los cigarrillos electrónicos todavía no están regulados, el perfil de seguridad es desconocido. La toxicidad de la nicotina puede resultar de la ingestión, inhalación o absorción a través de la piel y las membranas mucosas¹¹⁻¹³. Las toxicidades agudas relacionadas con la nicotina son una preocupación real, dado el elevado contenido de nicotina dentro de los cartuchos de los cigarrillos electrónicos.

Las exposiciones inadvertidas a la nicotina líquida contenida en los cartuchos de ENDS se han convertido en un problema creciente. De enero de 2012 a abril de 2015, la tasa de exposición pediátrica a cigarrillos electrónicos ha aumentado de 14 exposiciones mensuales a 223 exposiciones mensuales. Los cigarrillos electrónicos representaron el 14,2% de todas las exposiciones relacionadas con el tabaco y el producto de nicotina durante este período de tiempo. Además, los niños que estuvieron expuestos a cigarrillos electrónicos tuvieron una probabilidad 2,6 veces mayor de tener un resultado severo en comparación con los cigarrillos tradicionales³⁴. Se han reportado muertes pediátricas accidentales³⁵. Los sabores líquidos encantadores y los envases brillantes de estos productos contribuyen al atractivo de estos productos en los niños pequeños. Más comúnmente, los efectos adversos relacionados con la toxicidad incluyen náuseas, vómitos e irritación ocular. Sin embargo, se han documentado resultados más graves en la literatura. Trágicamente, dos niños hasta la fecha han muerto por intoxicación líquida no intencional con nicotina: el primero en Israel en mayo de 2013 y, más recientemente, un niño de 1 año murió en diciembre de 2014 en los Estados Unidos¹³. Quemaduras y explosiones han sido documentadas en la literatura en informes de casos con el uso de ENDS^{36,37}. Estas lesiones se atribuyen a las baterías de iones de litio utilizadas para los dispositivos. ENDS también se han asociado con el suicidio exitoso, tanto a través de la administración intravenosa como de la ingestión^{38,39}.

Una revisión sistemática publicada por Pisinger revisa ampliamente la literatura existente sobre las consecuencias para la salud del “vapeo” asociado con los cigarrillos electrónicos, a su vez demostrando las deficiencias de la investigación actual⁴. En ausencia de un producto estandarizado sin una regulación suficiente, no se pueden extraer conclusiones sobre el perfil de seguridad de estos productos. En una revisión Cochrane sobre la eficacia de los cigarrillos electrónicos en la asistencia al abandono del hábito de fumar, un metaanálisis de los datos confirmó la falta de datos en este campo recién emergente¹⁴. Sólo se incluyeron en el análisis dos ensayos controlados aleatorios. Concluyeron que los fumadores que usaban cigarrillos electrónicos que contenían nicotina tenían más probabilidades de dejar de fumar que los fumadores que usaban cigarrillos electrónicos con placebo, y más probabilidades de reducir el consumo de cigarrillos que los parches de nicotina y los cigarrillos electrónicos con placebo. Pero esto fue una conclusión de bajo grado, debido a los datos limitados hasta ahora.

ENDS en la población adolescente

La adolescencia se sabe que es un tiempo de alto riesgo para el inicio del uso de los productos con tabaco ¹⁵. De hecho, el ochenta por ciento de los fumadores adultos activos comenzaron a fumar antes de la edad de 18 años ¹⁶. Según los datos más recientes de diciembre de 2015 del *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), se estima que 4.7 millones de estudiantes de escuelas medias y preparatorias utilizan productos de tabaco ¹⁷. De estos adolescentes, ENDS son los productos de tabaco más comúnmente usados con el menor riesgo percibido para la salud ¹⁸. El uso de ENDS en esta población de pacientes pediátricos aumentó dramáticamente: de 2011 a 2015, el uso de ENDS ha aumentado del 1,5% al 16% en los estudiantes de preparatoria y del 0,6% al 5,3% en los estudiantes de secundaria ^{17,18}. Los datos de un estudio de cohorte prospectivo de 2014 en el sur de California revelan que ha habido una dramática disminución en el consumo de tabaco en adolescentes, durante las últimas décadas; sin embargo, la prevalencia combinada de uso de ENDS y cigarrillos tradicionales es comparable a las tasas de tabaquismo de adolescentes en 2001. Estos datos sugieren que el uso de ENDS en esta población puede estar ocurriendo en aquellos que no pueden usar de otra manera productos de tabaco ¹⁹. Del mismo modo, una encuesta realizada en 2013 entre estudiantes de preparatoria demostró que los usuarios de ENDS tenían menos factores de riesgo social y de comportamiento que aquellos con consumo tradicional de tabaco, lo que suscitó la preocupación de que ENDS pudiera atraer a jóvenes que de otro modo no utilizarían productos de tabaco ²⁰. En noviembre de 2015, JAMA Pediatrics encontró que el uso de cigarrillos electrónicos se asoció con la progresión a fumar tabaco tradicional entre los adolescentes ²¹.

Dutra demostró que el uso de los cigarrillos electrónicos se asoció con mayores probabilidades de nunca fumar o de fumar en ese momento, en aquellos que actualmente utilizan cigarrillos electrónicos. Además, el uso de cigarrillos electrónicos se asoció con menores tasas de abstinencia de fumar a intervalos de 30 días, 6 meses y 1 año. Estos datos sugieren que, en la población adulta joven, el uso de cigarrillos electrónicos puede aumentar el riesgo del uso del cigarrillo tradicional, en lugar de desalentarlo ²².

Con esto en mente, surge una preocupación obvia. ¿Los cigarrillos electrónicos servirán de puerta de entrada al uso y abuso del tabaco?

Marketing y ventas

ENDS han alcanzado un estimado de \$ 2.5 billones de dólares en ventas a partir de 2015. Los gastos de publicidad han aumentado enormemente de \$ 6.4 millones en 2011 a \$115 millones en 2014 ²³. El análisis de datos de la Encuesta Nacional de Tabaco Juvenil de 2014 demuestra que el 68.9% de los estudiantes de secundaria y preparatoria estuvieron expuestos a anuncios de ENDS, de al menos una fuente, lo que equivale a más de 18 millones de estudiantes ²³.

Hace décadas, demostramos que los anuncios de tabaco se asociaban con un aumento del consumo de tabaco en los jóvenes y, en consecuencia, hicimos una campaña exitosa para prohibir los anuncios de cigarrillos ²⁷. Por otra parte, la comercialización de cigarrillos electrónicos es amplia y a través de diversas plataformas. Los anuncios están llenos de temas de independencia y glamour, deses-

tigmatizar el tabaquismo y los productos asociados relacionados con el tabaco. La comercialización a través de la televisión, la radio y las vallas publicitarias utilizan apoyos de celebridades e incluso se han ofrecido durante el Super Bowl. Los anuncios televisivos de los cigarrillos electrónicos alcanzan una población estimada de 24 millones de jóvenes, con un aumento dramático en la exposición a los anuncios de televisión entre los años 2011 y 2013²⁸. Internet ofrece una ruta adicional para la publicidad y la exposición, sobre todo en la era de las redes sociales^{28,29}. Los “*tweets*” en *twitter* relacionados con ENDS han aumentado en los últimos años, y las empresas de marketing están utilizando estos *tweets* para promover el uso de ENDS, a menudo incluyendo enlaces directos a ventas en línea²⁴. *YouTube* es un sitio *web* de videos compartidos que llega a miles de millones de espectadores: la mayoría de los videos relacionados con los cigarrillos electrónicos representan estos dispositivos como alternativas sanas y “*cool*” al tabaco tradicional²⁴. Estas tácticas se han prohibido por mucho tiempo en los productos de tabaco.

El líquido contenido en los cartuchos de los cigarrillos electrónicos está disponible en varios sabores “deliciosos”. Estos van desde sabores más tradicionales como el mentol o el tabaco, hasta sabores más jóvenes como “Mi tarta de cumpleaños” o “Chicle Tutti Fruti”³⁰. Algunas compañías dispensadoras incluso ofrecen mezclas personalizadas. A partir de enero de 2014, había 466 diferentes marcas de cigarrillos electrónicos con 7764 sabores únicos³¹, y este número sólo sigue aumentando. Ochenta y uno por ciento de los jóvenes han citado sabores atractivos como su principal razón para el uso de cigarrillos electrónicos²⁶. Por el contrario, el saborizante para los cigarrillos tradicionales ha sido prohibido desde 2009 debido a la evidente atracción a la juventud.

Cannabis electrónico

Más recientemente, ENDS ha sido modificado para la inhalación de marihuana^{32,33}. El vaporizante de *cannabis* puede lograrse a través de aceites concentrados de tetrahidrocannabinol (THC), ceras, brotes de *cannabis* secos finamente picados o cannabinoides sintéticos. El vapeo de *cannabis* es menos visible: crea un olor que es menos detectable que fumar *cannabis* en el sentido tradicional y por lo tanto es más discreto. El contenido de este vapor no está obviamente bajo ninguna regulación y es extensamente variable. Una encuesta anónima del 2014 a estudiantes de secundaria de Connecticut demostró que el 18% de los usuarios de ENDS y el 18,4% de los consumidores convencionales de *cannabis* también habían utilizado el *cannabis* vaporizado³³.

Regulación de ENDS

A pesar de estar en el mercado estadounidense desde 2007, los ENDS sólo han caído recientemente bajo la regulación federal. Este ha sido el centro de un debate nacional y mundial.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha emitido una declaración en la que se pide la reglamentación local, estatal y federal en relación con ENDS⁴⁰. Esto incluye algunas recomendaciones para los pediatras:

- Investigar el uso de ENDS;
- Recomendaciones contra el uso de ENDS como tratamiento para la dependencia del tabaco en niños;

- Uso de asesoramiento y otra farmacoterapia aprobada por la FDA para el tratamiento de la dependencia del tabaco;
- Evitar la exposición a aerosoles de segunda y tercera mano;
- Educación sobre signos y síntomas de intoxicación aguda por nicotina.

Las recomendaciones de políticas públicas de la AAP también incluyen:

- Reducción del acceso de los jóvenes a ENDS prohibiendo la venta de estos productos a jóvenes <21 años de edad;
- Prohibición de las ventas por Internet;
- Prohibición de saborizar estos dispositivos;
- Prohibición de anuncios y restricción de la exposición en los medios de ENDS;
- Proteger a los jóvenes de exposiciones de segunda y tercera mano, exposiciones inadvertidas y envenenamientos;
- Impuestos sobre estos dispositivos;
- Abogar para futuros esfuerzos de investigación.

La AAP también aboga por el aumento de la edad mínima para la venta de productos de tabaco incluyendo ENDS a 21, conocida como las leyes “Tabaco 21”⁴¹. Argumentan que esto es necesario ya que el 80% de los fumadores comenzaron a fumar antes de la edad de 18 años, y la adolescencia es un período en el que las personas son particularmente susceptibles a la naturaleza adictiva de la nicotina⁴². El análisis de los datos de Needham, Massachusetts ha demostrado una reducción del 47% en la tasa de tabaquismo de los estudiantes de secundaria, después de que se adoptaran las leyes “Tabaco 21” dentro de la comunidad⁴³. Las encuestas de opinión pública han demostrado que la mayoría de los estadounidenses, tanto los fumadores como los no fumadores, apoyan estas reglas propuestas^{44,45}.

Del mismo modo, el Colegio Americano de Médicos (ACP) ha emitido un documento de política de posición sobre ENDS en 2015⁴⁶. Las recomendaciones incluyen:

- Regulación federal bajo la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA);
- Prohibición de saborizar productos de ENDS;
- Impuestos de los productos del tabaco para incluir ENDS;
- Apoyo a los efectos de prevención del tabaco juvenil;
- Regulaciones de leyes de aire limpio relacionadas con ENDS;
- Financiación para futuras investigaciones.

En mayo de 2016, la Comisión Europea presentó importantes cambios en las ventas de productos de tabaco dentro de la Unión Europea (UE). Específicos para ENDS, el contenido de nicotina dentro de estos dispositivos será regulado y debe ser empaquetado de una manera resistente a los niños y a prueba de derrames. Las advertencias sanitarias y las etiquetas serán obligatorias y los datos de ENDS requerirán el monitoreo y la notificación de los peligros relacionados con los dispositivos⁴⁷.

En abril de 2014, la FDA propuso inicialmente reglas para regular estos productos a nivel nacional. Dos años más tarde, en mayo de 2016, la FDA ha emitido una “regla final” en la cual todos los productos de tabaco, incluyendo ENDS, estarán bajo la regulación federal⁴⁸. Estas regulaciones incluyen la supervisión

de todos los fabricantes de ENDS y los “Shops de Vapeo” que venden líquidos, regulaciones sobre el envasado del producto y las importaciones y exportaciones de productos de vapeo, y quizás lo más importante, la prohibición de la venta de estos productos a los niños menores de 18 años. Las regulaciones sobre la edad mínima de venta entraron en vigor el 8 de agosto de 2016. Las regulaciones sobre empaquetado y estandarización del producto entrarán en vigor en mayo de 2018.

Si bien la regulación nacional es ciertamente un hito en el debate reciente, muchos argumentan la necesidad de más. Las regulaciones de la FDA de 2016 no incluyen reglas con respecto a la saborización de ENDS, ni incluyen regulaciones sobre empaques a prueba de niños. La FDA señala en su regla final que reconoce las controversias relativas a estos temas, y el plan para la legislación escalonada en los próximos años.

Consideraciones para la Otorrinolaringología pediátrica

En una encuesta realizada por Mueller *et al*, se encontró que los otorrinolaringólogos pediátricos tenían bajos niveles de conocimiento sobre la exposición pediátrica al humo de tabaco secundario y bajos niveles de utilización de las guías de asesoramiento⁴⁹. El surgimiento de los cigarrillos electrónicos sólo introduce más incertidumbre en la práctica otorrinolaringológica pediátrica. De hecho, un análisis transversal de la Encuesta Nacional de Tabaco Juvenil de 2011-2012 demuestra un mayor riesgo de uso de cigarrillos electrónicos por los niños que viven con alguien que fuma, incluso en aquellos niños que nunca han fumado cigarrillos tradicionales⁵⁰. Además, varias encuestas han documentado a la juventud pública como viendo los cigarrillos electrónicos como una alternativa segura al tabaco tradicional, sin una comprensión adecuada de los riesgos potenciales asociados con el uso^{51,52}. Esta es una excelente oportunidad para los otorrinolaringólogos para mejorar la atención al paciente y los resultados. El asesoramiento de los adolescentes y sus familias con respecto a este producto representa una oportunidad para que nuestra especialidad mejore la salud y la seguridad, así como cumplir con nuestros requisitos para documentar la calidad y la seguridad dentro de nuestras prácticas (PQRS). La regulación de los cigarrillos electrónicos y la consiguiente exposición a los vapores de segunda mano debe estar en nuestra agenda de promoción en el cuidado de nuestros pacientes.

Conclusiones

A pesar de una abundancia de literatura relacionada con las implicaciones adversas del humo de segunda mano en los pacientes pediátricos, los otorrinolaringólogos tienen margen para mejorar el asesoramiento de los pacientes y los padres contra el humo de segunda mano. Las preocupaciones con respecto a los cigarrillos electrónicos se encuentran en el potencial de los cigarrillos electrónicos para conducir al consumo de tabaco en los adolescentes, la falta de control de calidad, y los posibles efectos desconocidos en la salud de la exposición al vapor. La regulación federal de los cigarrillos electrónicos es necesaria para ayudar a estandarizar el producto, mejorar las deficiencias de investigación y supervisar el uso en la población pediátrica vulnerable. Al hacerlo, podemos maximizar el potencial de los cigarrillos electrónicos para ayudar en el abandono del tabaco, al tiempo que se minimizan los resultados adversos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen financiamiento, relaciones financieras o conflictos de interés para divulgar.

Referencias bibliográficas

1. Biyani S, Derkey CS. E cigarettes: Considerations for the Otolaryngologist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 79 (2015)1180-1183. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.04.0322.
2. J. Czogala, M. Goniewicz, B. Fidelus, W. Zielinska-Danch, M. Travers, A. Sobczak, Second-hand exposure to vapors from electronic cigarettes, *Nicotine Tob. Res.* 16 (6) (2014) 655–662.
3. P. Callahan-Lyon, Electronic cigarettes: human health effects, *Tob. Control* 23 (2014) 36–40.
4. C. Pisinger, M. Dossing, A systematic review of health effects of electronic cigarettes, *Preventative Med.* 69 (2014) 248–260.
5. R.M. Pelligrino, B. Tinghino, G. Mangiaracina, Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM), *Ann. Ig.* 24 (4) (2012) 279–288.
6. D.Schraufnagel,F.Biasi,M.Drummond,D.Lam,E.Latif,M.Rosen,etal.,Electronic cigarettes. A position statement of the forum of International Respiratory Socie- ties, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 190 (2014) 611–618.
7. J. Barrington-Trimis, J. Samet, R. McConnell, Flavorings in electronic cigarettes— an unrecognized respiratory health hazard? *JAMA* 312 (2014) E1–E2.
8. R. Behar, B. Davis, Y. Wang, V. Bahl, S. Lin, P. Talbot, Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids, *Toxicol. In Vitro* 28 (2013) 198–208.
9. D. Balfour, The neurobiology of tobacco dependence: a preclinical perspective on the role of the dopamine projections to the nucleus accumbens, *Nicotine Tob. Res.* 6 (6) (2004) 899–912.
10. K. Cahill, S. Stevens, R. Perera, T. Lancaster, Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis, *Cochrane Database Syst. Rev.* (5) (2013), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009329.pub2>, Art. No.: CD009329.
11. K. Chatham-Stephens, R. Law, E. Taylor, P. Melstrom, R. Bunnell, B. Wang, *et al.*, Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigar- ettes—United States September 2010–February 2014, *Morb. Mortal. Wkly. Rep. (MMWR)* 63 (13) (2014) 292–293, Available at [http://www.cdc.gov/mmwr/ preview/mmwrhtml/mm6313a4.html](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6313a4.html).
12. S. Thornton, L. Oller, T. Sawyer, Fatal intravenous injection of electronic nicotine delivery system refilling solution, *J. Med. Toxicol.* 10 (2) (2014) 202–204.
13. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatrics News. Liquid Nicotine Kills Child, 2014, December. <http://aapnews.aappublications.org/content/early/2014/12/12/aapnews.20141212-1i>.
14. H. McRobbie, C. Bullen, J. Hartmann-Boyce, P. Hajek, Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction, *Cochrane Database Syst. Rev.* (12) (2014), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub2>, Art. No.: CD010216.
15. K. Monahan, L. Steinberg, E. Cauffman, Affiliation with antisocial peers, susceptibility to peer influence, and antisocial behavior during the transition to adulthood, *Dev. Psychol.* 45 (2009) 1520–1530.
16. U.S. Department of Health and Human Services, Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon general, U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2012.
17. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, *et al.* Tobacco Use Among Middle and High School Students — United States, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:361–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6514a1>

18. Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Miech, R. A., Bachman, J. G., & Schulenberg, J. E. (2015). Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2014: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan.
19. Barrington-Trimis JL, Urman R, Leventhal AM, *et al.* E-cigarettes, Cigarettes, and the Prevalence of Adolescent Tobacco Use. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20153983 DOI: 10.1542/peds.2015-3983
20. Wills TA, Knight R, Williams R, Sargent, JD, *et al.* Risk Factors for Exclusive E-Cigarette Use and Dual E-Cigarette Use and Tobacco Use in Adolescents. *Pediatrics*. 2015; 135 (1) DOI: 10.1542/peds.2014-0760
21. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young Adults. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742.
22. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents: a cross-sectional study, *JAMA Pediatr*. 168 (7) (2014) 610–617.
23. Singh T, Marynak K, Arrazola RA, King B, *et al.* Vital Signs: Exposure to Electronic Cigarette Advertising Among Middle School and High School Students — United States, 2014, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 64(52);1403-8
24. Payne JD, Orellana-Barrios M, Nugent K, *et al.* Electronic cigarettes in the media. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jul; 29(3): 280–283.
25. Z. Kmietowicz, Market for e-cigarettes includes 466 brands and 7764 unique flavours, *BMJ* 348 (2014) g4016. doi: 10.1136/bmj.g4016
26. Villanti AC, Johnson AL, Ambrose BK, *et al.* Use of flavored tobacco products among U.S. youth and adults; findings from the first wave of the PATH Study (2013-2014).
27. Wellman RJ, Sugarman DB, DiFranza JR, Winickoff JP. The extent to which tobacco marketing and tobacco use in films contributes to children's use of tobacco: a meta-analysis, *Pediatrics* 160 (2006) 1285–1296
28. Jennifer C. Duke, Youn O. Lee, Annice E. Kim, Kimberly A. Watson, Exposure to electronic cigarette television advertisements among youth and young adults, *S60. Pediatrics* 134 (1) (2014) 29–36.
29. Emery SL, Vera L, Huang J, Szczypka G, Wanna know about vaping? Patterns of message exposure, seeking and sharing information about e-cigarettes across media platforms, *Tob. Control* 23 (2014) 17–25.
30. Vaporfi, Premium E-Liquid and Pre-Filled Cartridges, 2014 Web. 26 Nov. 2014. Available at <http://www.vaporfi.com/e-liquid-cartridges/other-flavored-e-liquids>.
31. Kmietowicz Z. Market for e-cigarettes includes 466 brands and 7764 unique flavours, *BMJ* 348 (2014) g4016.
32. Giroud C, De Cesare M, Berthet A, Varlet V, Concha-Lozano N, Favrat B. E-Cigarettes: A Review of New Trends in Cannabis Use. *Tchounwou PB, ed. International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015;12(8):9988-10008. doi:10.3390/ijerph120809988.
33. Morean ME, Kong G, Krishnan-Sarin S, *et al.* High School Students' Use of Electronic Cigarettes to Vaporize Cannabis. *Pediatrics*. 2015; 136 (4), 611-616. doi: 10.1542/peds.2015-1727
34. Kamboj A, Spiller HA, Casavant MJ, *et al.* Pediatric Exposure to E-Cigarettes, Nicotine, and Tobacco Products in the United States. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20160041
35. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatrics News. Liquid Nicotine Kills Child, 2014, December Available at <http://aapnews.aappublications.org/content/early/2014/12/12/aapnews.20141212-1i>.
36. Harrison R, Hicklin D. Electronic cigarette explosions involving the oral cavity. *J Am Dent Assoc*. 2016. doi: 10.1016/j.adaj.2016.03.018
37. Walsh K, Sheikh Z, Khwaja N. Rare case of accidental fire and burns caused by e-cigarette batteries. *BMJ Case Rep*. 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-212868.

38. Thornton, S.L., Oller, L. & Sawyer, T. J. Fatal Intravenous Injection of Electronic Nicotine Delivery System Refilling Solution. *Med. Toxicol.* (2014) 10: 202. doi:10.1007/s13181-014-0380-9
39. Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clinical Toxicology.* 2015 Nov;53(9):914-6. doi: 10.3109/15563650.2015.1090579.
40. Electronic Nicotine Delivery Systems, SECTION ON TOBACCO CONTROL, Pediatrics Nov 2015, 136 (5) 1018-1026; DOI: 10.1542/peds.2015-3222
41. Institute of Medicine. Public health implications of raising the minimum age of legal access to tobacco products. Washington, DC: National Academies Press, 2015.
42. U.S. Department of Health and Human Services, Preventing Tobacco Use among Youth and Young Adults: A Report of the Surgeon general, U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA, 2012.
43. Kessel Schneider S, Buka SL, Dash K, Winickoff JP, O'Donnell L. Community reductions in youth smoking after raising the minimum tobacco sales age to 21. *Tob Control* 2015 June 12
44. Winickoff JP, McMillen R, Tanski S, Wilson K, Gottlieb M, Crane R. Public support for raising the age of sale for tobacco to 21 in the United States. *Tob Control* 2015
45. King BA, Jama AO, Marynak KL, Promoff GR. Attitudes toward raising the minimum age of sale for tobacco among U.S. adults. *Am J Prev Med* 2015;49:583-588
46. Crowley RA, for the Health Public Policy Committee of the American College of Physicians. Electronic Nicotine Delivery Systems: Executive Summary of a Policy Position Paper From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015;162:583-584. doi:10.7326/M14-248
47. "European CommissionPublic Health." Product Regulation. European Commission Public Health, n.d. Web. 07 Aug. 2016.
48. Food and Drug Administration, HHS. Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Final rule. *Fed Regist.* 2016; 10;81(90):28973-9106.
49. Mueller D, Collins B. Pediatric otolaryngologists' actions regarding secondhand smoke exposure: pilot data suggest an opportunity to enhance tobacco interven- tion, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 139 (3) (2008) 348–352.
50. Cardenas V, Breen P, Compadre C. The smoking habits of the family influence the uptake of e-cigarettes in US children, *Ann. Epidemiol.* 25 (1) (2015) 60–62.
51. Amrose B, Rostron B, Johnson S, Portney D. Perceptions of the relative harm of cigarettes and e-cigarettes among US youth, *Am. J. Prev. Med.* 47 (2) (2014) S53– S60,
52. Kong G, Morean M, Cavallo D, Camenga D, Krishnan-Sarin S. Reasons for electronic cigarette experimentation and discontinuation among adolescents and young adults, *Nicotine Tob. Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu257>.