

DEBATES EN DROGODEPENDENCIAS

"De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico":

¿panacea o evidencia?



Valencia, 3 de Octubre de 2013

VI DEBATES EN DROGODEPENDENCIAS

“De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”:
¿panacea o evidencia?

Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive

Médico Adjunto de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid.
Coordinador del Grupo de Tabaquismo de NeumoMadrid.
Profesor de la Universidad Complutense de Madrid.

Valencia, 3 de Octubre de 2013

Editores:

Francisco Jesús Bueno Cañigral

Rafael Aleixandre Benavent

Juan Carlos Valderrama Zurián

Agradecimientos:

A Lourdes Castelló Cogollos y Mamen Hernández por su colaboración en la organización del Debate y en el soporte técnico durante su desarrollo.

A Carmela de Andrés Aleixandre por la transcripción del Debate.

Edita:

Plan Municipal de Drogodependencias (PMD)

Concejalía de Sanidad y Consumo

Ayuntamiento de Valencia

ISBN: 978-84-8484-411-2

Imprime: Martín Impresores

Depósito legal:

INDICE

Bienvenida	7
Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero (CSIC- Universitat de València). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (Universitat de València-CSIC).	
Presentación	9
Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigral Jefe de Servicio del Plan Municipal de Drogodependencias (PMD) Concejalía de Sanidad y Consumo Ayuntamiento de Valencia	
Conferencia	17
“De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”: ¿panacea o evidencia? Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive Médico Adjunto de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid. Coordinador del Grupo de Tabaquismo de NeumoMadrid. Profesor de la Universidad Complutense de Madrid.	
Debate	63
Moderadores: Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigral Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent Preguntas: Los asistentes Respuestas: Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive	



Palau de Cerveró, situado en la Plaza de Cisneros de Valencia.



Escalera isabelina del siglo XVIII en el interior del Palau de Cerveró.

Bienvenida

Dr. D. Rafael Alexandre Benavent

Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero (CSIC-Universitat de València). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria (Universitat de València-CSIC).

Buenas tardes.

Quiero agradecer esta nueva iniciativa del Plan Municipal de Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos (PMD) de la Concejalía de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Valencia para la celebración del **VI Debate en Drogodependencias** en este Salón de Actos de la Unidad de Investigación del Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia López Piñero de la Universidad de Valencia y el CSIC, y dar la bienvenida a todos ustedes y muy especialmente agradecer la presencia del Dr. D. Francisco-Jesús Bueno Cañigral, Jefe de Servicio del Plan Municipal de Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos (PMD), gran impulsor de estas actividades, así al Profesor Dr. D. José Ignacio de Granda Orive.

La conferencia previa a este VI Debate, titulado **“De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”: ¿panacea o evidencia?**, va a ser impartida por el Profesor Dr. D. José Ignacio de Granda Orive, Médico Adjunto del Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, Coordinador del Grupo de Tabaquismo de NeumoMadrid y Profesor de la Universidad Complutense de Madrid y ex director de la revista Prevención del Tabaquismo.

El Dr. de Granda Orive, tiene una larga experiencia en el tema objeto de este Debate y un amplio currículum vitae, en el que destacan entre otros numerosos artículos publicados en revistas españolas y extranjeras con impacto internacional, una buena parte de ellos dedicados a estudios sobre dependencias sobre los efectos del tabaquismo y otras drogas sobre la población, así como libros y capítulos de libros sobre esta temática y dirección de tesis doctorales.

Algunos de los temas en los que ha investigado y publicado el Dr. de Granda Orive están relacionados con el tratamiento del tabaquismo especialmente en poblaciones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia cardiaca en población sometida a estrés, como es el personal militar, especialmente el que ha participado en misiones especiales de alto riesgo; no en vano el Dr. de Granda Orive sería ahora Teniente Coronel del Ejército y ha participado en misiones de alto riesgo en el ejército español como en la de Afganistán. En otros encuentros científicos hemos tenido la oportunidad de que nos expusiera sus experiencias profesionales en este campo de la investigación.

También ha publicado y ha investigado sobre el análisis de compuestos orgánicos volátiles en aliento exhalado, como método indirecto de medir el nivel de estrés oxidativo que se produce en las vías respiratorias causadas por el consumo de tabaco. Igualmente ha participado en debates y ha publicado artículos sobre el tabaco de liar y su efecto más o menos dañino en relación con el tabaco manufacturado, al haberse argumentado que el tabaco de liar contiene menos aditivos.

Ha participado en propuestas de financiación de los tratamientos en estudios sobre el comportamiento humano frente al consumo de tabaco, hábitos, actitudes y opiniones, especialmente en la población juvenil y en estudiantes; realizando estudios de opinión sobre el impacto de la publicidad sobre la prevención y el tratamiento del consumo de tabaco.

Una de las áreas de investigación en la que el Dr. de Granda Orive es un experto es en la de los análisis de la actividad científica nacional e internacional y su impacto en el tratamiento y la prevención del tabaquismo y otras enfermedades del aparato respiratorio incluyendo el análisis de redes sociales.

Este análisis permanente de la literatura científica publicada le mantiene actualizado en los últimos avances que se producen en su campo de investigación. Es precisamente en esta área en la que nuestro grupo de investigación de la Universidad de Valencia tiene la suerte de poder colaborar con él y con su grupo de investigación desde hace ya más de una década.

Tenemos por lo tanto, mucha suerte de poder contar en este VI Debate con uno de los investigadores que mejor conoce esta temática tanto a nivel nacional como internacional y poder exponerla a buen seguro que con el agrado e interés de todos los presentes.

Reitero mi bienvenida a todos ustedes y cedo la palabra al Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigral.

Presentación

Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigral

Jefe de Servicio del Plan Municipal de Drogodependencias (PMD)
Concejalía de Sanidad y Consumo
Ayuntamiento de Valencia

Buenas tardes a todos y bienvenidos a este **VI Debate en Drogodependencias, “De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”: ¿panacea o evidencia?**, que está organizado por el Plan Municipal de Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos (PMD) de la Concejalía de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Valencia y la Unidad de Investigación del Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia López Piñero de la Universidad de Valencia y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC),

Tengo que disculpar la ausencia de la Concejala de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Valencia, Doña Lourdes Bernal Sanchis, pues a esta que misma hora debe estar en otra reunión inexcusable, debido a las diversas delegaciones municipales que ostenta y lamentablemente todavía no posee el don la ubicuidad. A pesar del ello, les traslado su agradecimiento y felicitación por la participación de todos ustedes en este Debate; así como un saludo afectuoso al Dr. Rafael Aleixandre por su entusiasta y constante colaboración con el Ayuntamiento de Valencia.

Agradezco especialmente la presencia del Dr. Juan Carlos Valderrama, Profesor de la Universidad de Valencia y al Dr. Miguel Castellano, Director Médico del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, pues ellos junto con el Dr. Rafael Aleixandre y yo estuvimos comentando la temática de este VI Debate, en dos vertientes que eran: hablar solamente de la vacuna antinicotina, su pasado y sobre todo su futuro, o ampliar el contenido al cigarrillo electrónico, dada su rápida difusión en la actualidad. Pensamos que era mejor ampliarlo y abordar los dos aspectos y al final fue el Dr. de Granda Orive quine consideró que en la actualidad habría que abordar los dos temas unidos, dadas las expectativas generadas por la vacuna y el aumento del uso del cigarrillo electrónico. Además,

era conveniente cerrar el título con interrogantes: ¿Panacea o evidencia? Considero por tanto que el título de este **VI Debate “De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”**: *¿panacea o evidencia?*, recoge bien la actualidad y puede dar mucho juego tanto al conferenciante como a todos ustedes en el coloquio final.

Como todos recordarán el año 1988, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU publicó el Informe “Adicción a la Nicotina”, en el que se pone de manifiesto que existe sólida evidencia de la condición adictiva del consumo de tabaco, que la nicotina es la droga que causa la adicción y que el proceso farmacológico y psíquico involucrado en esta adicción a la nicotina es similar al de otras drogas, tales como la heroína o la cocaína.

Si además de la nicotina, pensamos que al tabaco las empresas elaboradoras de cigarrillos le añaden diferentes sustancias como alfalfa, anís, amoníaco, acetona, arsénico, cacao, cadmio, café, mentol, miel naftalina, pimienta, propilenglicol, té, etc.; pensaremos que la adicción al tabaco es mayor y que el humo del tabaco es una fuente de metabolitos, de radicales libres y especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, etc., causando patologías por todos conocidas, entre ellas el cáncer debido a sus 4.000 sustancias cancerígenas.

Muchos habían definido el tabaco como una “droga legal”, que ha sido combatida con dispar éxito según los países, que ha tenido sus detractores y sus defensores, pues genera importantes beneficios a la industria tabaquera y a los Estados, vía impuestos indirectos.

Tabla 1: Criterios DSM-IV de Dependencia a la Nicotina

1.	Tolerancia: disminución del efecto con una cantidad constante de tabaco, con necesidad de cantidades crecientes para conseguir el efecto deseado
2.	Abstinencia: aparición de un síndrome de abstinencia característico ante la falta de tabaco
3.	Fumar cantidades mayores o por un período más largo que el que se desea
4.	Deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir o interrumpir el consumo
5.	Utilizar considerables períodos de tiempo en actividades relacionadas con la obtención o el consumo del tabaco
6.	Reducción de actividades sociales, laborales o recreativas por fumar
7.	Continuar fumando a pesar de tener conciencia del daño que ocasiona a la salud

Desde entonces hasta hoy, se han publicado miles de artículos sobre el tabaco y sus efectos perjudiciales para la salud de las personas. A pesar de ello el consumo de tabaco continúa siendo la principal causa de enfermedad y muerte prevenible en el mundo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un factor de riesgo de seis de las ocho causas principales de mortalidad en el mundo, destacando las enfermedades cardiovasculares como las patologías más significativas. Se ha visto que los fumadores mueren en promedio 10 años antes que los no fumadores y que una vez abandonado el hábito del consumo de tabaco a los 60, 50, 40 o 30 años de edad aumenta la expectativa de vida en 3, 6, 9 o 10 años respectivamente. La capacidad adictiva del tabaco está fuera de toda duda y se considera que el tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica que pertenece al grupo de las adicciones, clasificada dentro del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM IV) de la American Psychiatric Association. Según esta clasificación, la dependencia a la nicotina se diagnostica por la presencia de 3 o más de los siete criterios propuestos (Tabla 1), durante un período continuo de 12 meses.

A su vez se especifican los criterios para el diagnóstico de la abstinencia de nicotina (Tabla 2).

Tabla 2: Criterios DMS-IV del Síndrome de Abstinencia de Nicotina	
1.	Consumo de nicotina durante al menos algunas semanas
2.	La interrupción brusca o disminución de la cantidad de nicotina consumida, produce al menos 4 de los siguientes síntomas en las 24 horas siguientes: a. Animo distónico o depresivo b. Insomnio c. Irritabilidad, frustración, ira d. Ansiedad e. Dificultades de concentración f. Inquietud g. Disminución de la frecuencia cardíaca h. Aumento del apetito o del peso
3.	Los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social o laboral del individuo
4.	Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la OMS también incluye el tabaquismo dentro de los “Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo del tabaco”, en la Sección F17, cuyos criterios son muy

similares a los del DMS IV: en vez de siete criterios se condensan en cinco y se agrega un sexto en relación al deseo intenso por consumir la sustancia.

Son muchos años ya de campañas de lucha antitabaco en España, básicamente en tres aspectos: sanitario, legal y social. Así la Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica 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, publicada en el BOE Núm. 318 de 31 diciembre de 2010, ha significado, al igual que la anterior Ley, una gran oportunidad para que muchas personas hayan dejado de fumar, motivadas por las restricciones del uso del tabaco, la información sobre sus efectos perniciosos, la negativa imagen social del fumador, la búsqueda de mejores niveles de salud, etc. Así en la Comunidad Valenciana alrededor del 20% de los fumadores han pasado a ser ex fumadores, muchos sin someterse a tratamiento y otros con tratamiento para dejar de fumar.

Existen muchas publicaciones científicas que abordan el tratamiento del tabaquismo. Me parece muy adecuado el artículo del Dr. Sergio Bello, **“Tratamiento del Tabaquismo”**, publicado en la *Revista Chilena de Cardiología en su Volumen 30, Número 3, de Diciembre 2011, páginas 230-239*, que resumo en cuanto a las diferentes intervenciones frente al tabaquismo, que obligatoriamente deben tener componentes psíquicos individuales, sociales y farmacológicos.

A. Terapias Cognitivo-Conductuales: Destinadas a que el fumador reconozca su adicción al tabaco, sus características personales, ayudándole a modificar pautas de comportamiento, desarrollando estrategias y habilidades para lograr y mantenerse en abstinencia, lo que habitualmente significa cambiar rutinas y estilos de vida; por lo tanto aprender a “vivir sin tabaco”.

B. Terapias Farmacológicas:

I. Terapia de Reemplazo de Nicotina.

1. Chicle de nicotina
2. Parches de nicotina
3. Spray nasal de nicotina
4. Inhalador de nicotina
5. Nuevas formas y usos de la Terapia de Reemplazo de Nicotina:
 - 5.1 Chicles de liberación rápida
 - 5.2 Formas combinadas de Terapias de Reemplazo de Nicotina
 - 5.3. Reducción de consumo
 - 5.4. Cigarrillo electrónico:

II. Bupropión

III. Vareniclina

IV. Otras Drogas para el Tratamiento del Tabaquismo

Clonidina

Vacuna antinicotina

Acupuntura e Hipnosis.

El Debate de hoy se centra en dos los tratamientos: Vacuna antinicotina y Cigarrillo electrónico.

El objetivo de la **Vacuna antinicotina** es impedir que la nicotina llegue al cerebro, a través de de producción de anticuerpos antinicotina. Al reducir la llegada de la nicotina al cerebro se bloquea el efecto de recompensa que la nicotina puede producir. Estudios en animales han mostrado una reducción del 65% de la nicotina que alcanza los receptores nicotínicos cerebrales y una disminución significativa de la cantidad de dopamina producida por la estimulación por nicotina. Existen compañías farmacéuticas que están estudiando el desarrollo de las vacunas, con diferentes tipos de haptenos que se unen a la nicotina para producir el efecto inmunogénico. Se ha visto que existe una relación entre el título de anticuerpos y la eficacia de la vacuna. Los resultados de estudios en fase 1 y 2 sugieren que estas vacunas son seguras, bien toleradas e inmunogénicas, no habiendo aún publicaciones de estudios en fase 3. Los resultados obtenidos hasta la fecha son alentadores, especialmente en su uso para prevenir recaídas, la evidencia científica actual es limitada y sacar conclusiones sobre su eficacia es aún prematuro.

El **Cigarrillo electrónico** se presentó en el mercado mundial como una alternativa al cigarrillo de tabaco. Se le conoce como cigarrillo electrónico (CE), “e-cig”, “E-Cig” o “dispositivo electrónico para dejar de fumar (DEF)”. Fue desarrollado en China por Hon Lik de SBT RUYAN Technology & Development Co, vendiéndose en mayo de 2004 el primer cigarrillo electrónico en ese país. En sus primeros tres años de producción, las ventas fueron en aumento (desde 1.7 millones de dólares en el año 2004 a 37 millones de dólares en el año 2006), comenzándose a publicitar por Internet en Europa, Japón y EEUU, y popularizándose actualmente en diversos países del mundo.

Matt Salmon, presidente de la recién formada Electronic Cigarette Association (cuyos miembros son empresas privadas que están involucradas en todos los sectores de la creación y promoción de los CE) sostiene que el número total de usuarios de CE se estimó en 300.000 en octubre de 2009. No está demostrada su utilidad como ayuda farmacológica para dejar de fumar. Se ha encontrado que algunas marcas contienen, además de nicotina en diversas cantidades, sustancias carcinogénicas y tóxicas, lo que hace desaconsejable su utilización, ya que no sería efectivo ni seguro.

El Informe del Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT) sobre los cigarrillos electrónicos concluye:

“El cigarrillo electrónico contiene nicotina pero no es dispositivo eficaz para dejar de fumar. Por el contrario puede tener un efecto indeseable de retener a

fumadores en el consumo de nicotina y en mantener la dependencia gestual del cigarrillo.

El vapor de los cigarrillos electrónicos puede contener sustancias tóxicas y nocivas para la salud y no deberían utilizarse en espacios públicos cerrados”.

Lo evidente en la actualidad es que se ha introducido un nuevo término en el vocabulario, que es “vapear” en vez de “fumar”, que proliferan las tiendas donde se venden estos productos, que aumentan sus compradores, que no existe una regulación legal -ni prohibición, ni aprobación-, y que se plantean muchas dudas sobre sus efectos terapéuticos y sus efectos perjudiciales, así como en qué lugares cerrados se puede o no “vapear”.

Para hablarnos de estos temas contamos con el Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive, auténtico experto en la materia, con un extenso curriculum vitae como ha expuesto anteriormente el Dr. Rafael Aleixandre, del que yo me permito destacar las siguientes publicaciones:

- Algunas consideraciones sobre el tabaco de liar. Arch Bronconeumol. 2011; 47(9):425-426.
- Intervenciones en tabaquismo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Aten Primaria. 2013; 45(2):115-120.
- Tratamiento del tabaquismo en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2013; 49(8):354-363.

En nombre de Doña Lourdes Bernal Sanchis, Concejala de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Valencia, de todos los profesionales del Plan Municipal de Drogodependencias (PMD) -que muchos de ellos nos acompañan esta tarde- y en el mío propio, le agradezco al Dr. de Granda Orive su participación en este VI Debate sobre Drogodependencias.

Tiene la palabra el Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive.

BIBLIOGRAFÍA

Bartolomé Moreno B, Pérez Trullén A, Clemente Jiménez ML. Tratamiento farmacológico del tabaquismo: terapia sustitutiva con nicotina. En: Jiménez-Ruiz, CA, Fagerström KO (eds). Tratado de Tabaquismo, 2º edición. Madrid. Ergon. 2007; 355-367.

Bello, S. Tratamiento del Tabaquismo. *Rev Chil Cardiol.* 2011, vol.30, n.3, pp. 230-239. ISSN 0718-8560.

Grupo de Trabajo de Tabaquismo. Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. Nuevas formas de uso de la terapia sustitutiva con Nicotina. *Prev Tab* 2008;10:102-114.

Jiménez Ruiz C, de Granda Orive JI. El cigarrillo electrónico: ¿Es eficaz para dejar de fumar? ¿Es seguro? *Prev Tab* 2010; 12:136-138.

Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008. MPOWER: Un plan de medidas para hacer retroceder la epidemia del tabaquismo. ISBN 978 92 4 359663 1

Rodrigo Córdoba, IN. Estrategias de reducción de riesgos en tabaquismo: ¿oportunidad o amenaza? Arch Bronconeumol. 2009; 45(12):611-616.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Nicotine addiction: A report of the Surgeon General. Rockville, US Dept. of Health and Human Services, 1988.

Zelada K, Troilo M, Petraglia L, Haddad J, Terrasa S y Saimovici J. El cigarrillo electrónico. EVIDENCIA Actualización en la Práctica Ambulatoria. Octubre / Diciembre. 2010. Volumen 13. Número 4. www.evidencia.org

CONFERENCIA

**“De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico”:
¿panacea o evidencia?**

Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive

Médico Adjunto de Neumología.
Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid.
Coordinador del Grupo de Tabaquismo de NeumoMadrid.
Profesor de la Universidad Complutense de Madrid.



Conferencia

Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive

Médico Adjunto de Neumología.

Hospital Universitario 12 de Octubre Madrid.

Coordinador del Grupo de Tabaquismo de NeumoMadrid.

Profesor de la Universidad Complutense de Madrid.

En primer lugar agradezco las palabras tan amables tanto del Dr. Rafael Aleixandre como del Dr. Francisco Bueno, que ambos han realizado en la bienvenida y en la presentación de este Debate. Se habrán dado cuenta que son amigos y lógicamente un amigo va a decir siempre cosas agradables de uno. Para mi estar esta tarde aquí es realmente una satisfacción, creo que a día de hoy y que desde la Concejalía de Sanidad del Ayuntamiento de Valencia se haga este Debate sobre Drogodependencias es algo excepcional y desde luego es un hito en el sentido de aportar cultura, información, formación, apoyo a la investigación, etc. Considero que actividades como esta son muy interesantes y animo a la Universidad de Valencia y al Ayuntamiento de Valencia para que sigáis haciéndolas.

Además es una satisfacción venir a Valencia, yo no soy valenciano, soy asturiano pero mi hija tiene el novio aquí en Valencia, con lo cual ya parece que nos vamos acercando. Mis suegros tienen casa en Gandía como muchos madrileños, y la verdad, yo trabajé aquí dos años en el Hospital Militar en el año 2003 y fue cuando conocí al grupo de trabajo del Dr. Rafael Aleixandre y del Dr. Juan Carlos Valderrama y ya empezamos a trabajar juntos en muchas cuestiones.

Por todo lo dicho es para mí una satisfacción volver a Valencia y tenerles a ustedes para escucharme. Sobre todo, gracias a ustedes por estar aquí esta tarde en este VI Debate sobre Drogodependencias.

VACUNA ANTINICOTINA

Como ustedes pueden ver en esta portada de la Revista Archivos de Bronconeumología, publicada en el año 2005, me preguntaron, porque había

yo publicado algunas cosas anteriores, sobre la vacuna anti-nicotina, pues que diera mi opinión en una editorial de que cuanto podría faltar para la vacuna anti-nicotina. Como ustedes pueden ver yo ahí escribí que ***“Por todo lo anterior en el resumen en la conclusión, podemos responder a la pregunta del título de este editorial diciendo que la vacuna anti-nicotínica podría estar disponible en humanos en el año 2006”***. Nunca me he equivocado tanto como cuando he escrito algo, como en este caso, y verán ustedes ahora por qué.

EDITORIAL



¿Cuánto falta para la vacuna antinicotina?

J.I. de Granda Orive

Arch Bronconeumol 2005;41(1):1-3

necesario un recuerdo vacunal cada 2 años. Por todo lo anterior, podemos responder a la pregunta del título de este editorial diciendo que la vacuna antinicotina podría estar disponible en humanos en el año 2006.

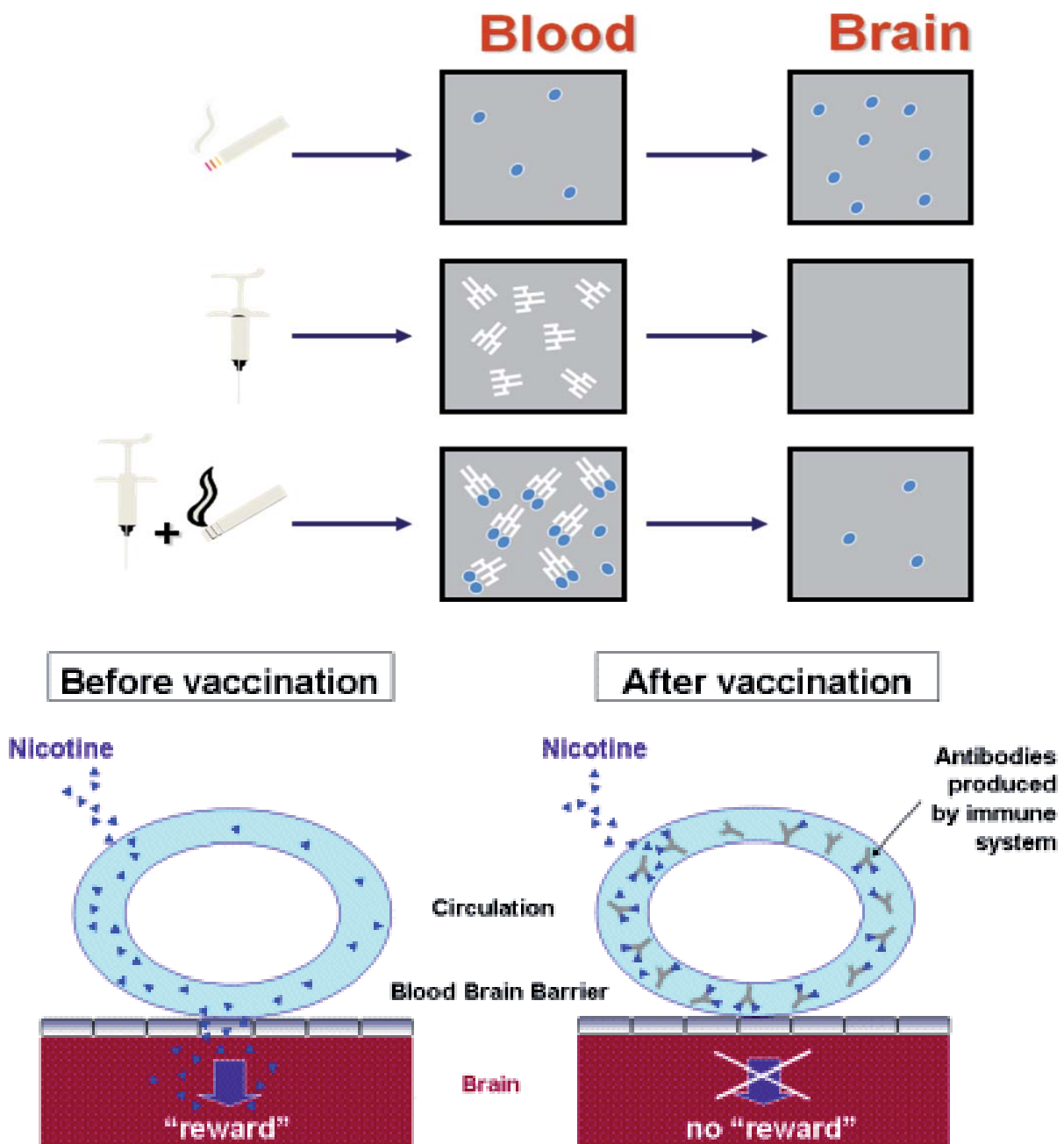
En primer lugar hay que dejar claro que la nicotina del tabaco, no es una partícula que sea inmunogénica. La molécula de nicotina es muy pequeña (peso molecular de 162 D) para producir una respuesta inmunológica, por ello el fumador habitual no tiene anticuerpos contra ella.

La nicotina en sí no produce inmunogenicidad, no produce anticuerpos contra la nicotina, por ello para poder conseguir una vacuna anti-nicotínica o anti-nicotina, hay que conseguir unirla a algo, conjugarla, que sea una molécula mucho más grande y que de esta manera no pasará la barrera cerebral, la barrera hematoencefálica, y por lo tanto evitaremos que se produzca el refuerzo que produce la nicotina, esa sensación placentera que produce la nicotina cuando llega al cerebro y aumenta los niveles de dopamina y ese sería el concepto, la idea de lo que se quiere conseguir o se quería conseguir con la vacuna.

Podemos hacerlo de dos maneras, o bien, inmunizando activamente o inmunizando pasivamente.

La **Inmunización Activa** es la administración repetida de un inmunógeno a un sujeto con el fin de estimular su sistema inmunológico para producir *anticuerpos nicotina – específicos*. Se puede administrar en diferentes pautas, hay varias, luego veremos en los trabajos, una vacuna que va a lograr que esa persona produzca anticuerpos en su sangre.

La **Inmunización Pasiva**, es producir anticuerpos en otras especies (conejo) o “in vitro”, purificarlos y después administrarlos al humano. Es decir, conseguir meterle ya los anticuerpos que pueda necesitar esa persona, y muchos de ellos están purificados in vitro de conejo, etc., pero todo esto tiene sus ventajas y sus desventajas.



La vacuna, la inmunización activa tiene la desventaja que son una pauta de varias inyecciones en un tiempo que todavía no está establecido, se ha investigado sobre esto para conseguir unos niveles de anticuerpos que en principio y en los estudios preclínicos en animales fueron o parecían suficientes, pero después en humanos se ha visto que no eran suficientes y es más barata la inmunización activa.

En cambio, la inmunización pasiva es mucho más cara, pero sí que se consiguen los niveles deseados en un momento determinado. Y ¿cuáles son?, ¿para qué se pensó, ¿cuál era el objetivo por el cual se empezó a investigar en la vacuna?

Pues se pensaba que podía prevenir las recaídas en aquella persona que dejara de fumar al captarle la nicotina y no tener ese refuerzo a nivel cerebral, podría servir también para ayudar en la cesación del consumo, podría servir también para la prevención de uso, muchos problemas éticos surgieron, veremos luego un trabajo al final de mi exposición, debido a que a lo mejor unos pensaban que no era ético vacunar a los jóvenes para que no fumen y otros pensaban que no se podía vacunar, pero eso es otro tema. Y luego también podía servir para digamos, proteger al feto de la llegada de la nicotina a través de la barrera placentaria y lo que sería el “Síndrome Tabaco Fetal”.

Los Objetivos de los **Estudios Preclínicos** son:

- Abolir funcionalmente el pico de nicotina cerebral, disminuyendo su refuerzo.
- Estudiar los efectos de los anticuerpos en la farmacocinética de la nicotina (concentración en suero y cerebro tras administración aguda y crónica).
- Función cerebral y conducta (liberación de dopamina en el NAcc, auto-administración de nicotina).
- Signos de síndrome de abstinencia.

Entonces, se planteaban en este sentido los objetivos de los **Estudios Preclínicos** que se realizaron, y se encendió una luz y por ese motivo yo escribí ese editorial en la Revista Archivos de Bronconeumología en el año 2005, porque estaba todo basado en los estudios que había en ese momento.

Entonces los investigadores querían en primer lugar, conseguir abolir funcionalmente la llegada de la nicotina a nivel cerebral, estudiar los efectos de los anticuerpos, la farmacocinética exactamente de esos anticuerpos, tanto por administración pautada, como por administración directa en suero y ver la función cerebral. Es decir, que pasaba con la liberación de dopamina, cuando era vacunada esa persona y que pasaba también con el síndrome de abstinencia si esa persona dejaba de fumar.

Las Posibles Indicaciones de la Vacuna serían:

- revención de las recaídas
- Cesación del consumo
- Prevención de uso
- Vacuna y protección del feto en embarazadas

Se realizaron por tanto varios **Estudios Preclínicos Farmacocinéticos**, cuyos objetivos eran:

- Abolir funcionalmente el pico de [nicotina] cerebral, disminuyendo su refuerzo.
- Estudiar los efectos de los anticuerpos en la farmacocinética de la nicotina (concentración en suero y cerebro tras administración aguda y crónica).
- Estudiar la función cerebral y conducta (liberación de dopamina en el NAcc, auto-administración de nicotina).
- Ver los signos de Síndrome de Abstinencia. (Raupach et al. *Drugs*. 2012; 72: e1 – e16).

Se emplearon tanto la vacunación como inmunización pasiva en protocolos agudos y crónicos y se medía la cantidad de nicotina en el suero y en el cerebro tras 1 y 60 minutos tras administración de esa inyección de nicotina: La unión de la nicotina a las proteínas del suero es baja (< 10%) pero en ratas inmunizadas (Hieda et al *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 1076; Pentel et al *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 191; De Villiers et al *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 370: 299.) el 80 al 99% de la nicotina se une al anticuerpo específico. Ello produce un descenso de la llegada de la nicotina al cerebro de al menos el 92% (Satoskar et al *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 957).

En efecto, en varios estudios se ha observado un descenso a los pocos minutos, tras dosis única de nicotina, en ratas inmunizadas, de entre el 40 al 92% de la concentración de nicotina cerebral, al compararlo con los controles (Cerny et al *Onkologie* 2002; 25: 406; Satoskar et al *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 957; Pravetoni et al. 2011; 81: 1164; Hieda et al. *Int J Pharmacol*. 2000; 22: 809 -19.).

Así se pudo observar como la unión de la nicotina a las proteínas del suero era baja, a las proteínas de nuestra sangre era baja, en menos de un 10%, si se unía al inmunocomplejo que se había formado de proteína con la nicotina y del 80 al 90% de la nicotina se unía a ese anticuerpo, ello producía un descenso de la llegada en esos animales de experimentación a nivel cerebral de la nicotina de hasta el 92% en muchos casos.

Lo mismo se ha obtenido con inmunización pasiva (30 al 90% de reducción). (Carrera et al *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 563; Pentel et al *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65: 191; Keyler et al *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 1056, Roiko et al. 2009. *Pharmacol Biochem Behav*; 93: 105).

Esta atenuación de la distribución temprana de la nicotina al cerebro es importante pues los efectos de recompensa se producen en pocos minutos (Perkins et al *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163: 194).

En varios estudios, por tanto, se ha observado un descenso a los pocos minutos, tras dosis única de nicotina en ratas inmunizadas entre un 40 y un 92% de la concentración de nicotina cerebral, comparado con controles en los cuales no se les vacunaba, y los mismos se han obtenido con inmunización

pasiva, llegando hasta el 90% de esa reducción de la nicotina a nivel cerebral. Incluso se producía esta atenuación de la distribución de la nicotina que era muy temprana. Por lo que tiene mucha importancia con el valor que tiene toda droga de llegar rápidamente al cerebro, si logramos captarla al principio de ese refuerzo lógicamente se verá minimizado. Cuando se efectuaron estos estudios preclínicos realizados en animales, había una cierta esperanza, sobre todo en esos años 2003, 2004 y 2005.

¿Cuáles fueron las variables que influyen en la eficacia de la inmunización en reducir la distribución de la nicotina al cerebro?:

Los investigadores vieron como los mayores efectos se consiguen con mayores concentraciones de complejo inmunogénico de anticuerpos en suero, y por ello mayor capacidad de unirse a la nicotina (Keyler et al Nicotine Tob Res 1999; 1: 241). Es decir, a mayor cantidad de anticuerpos mejores resultados en aquel objetivo sobre todo de intento de cesación o intento de evitar recaídas.

En segundo lugar, si se administra de forma crónica, estamos dando la nicotina continuamente (en bolos o continua), el efecto es muy escaso, no puede prevenir esa cantidad de anticuerpos porque probablemente no haya los suficientes para impedir la llegada de esa nicotina a nivel cerebral. Por tanto si se administra de forma crónica, la inmunización tiene un escaso efecto sobre la acumulación crónica de la nicotina en el cerebro (reducción del 23 al 29%) (Keyler et al Nicotine Tob Res 1999; 1: 241; Hieda et al Int J Immunopharmacol 2000; 22: 809).

Y por último, el aclaramiento de la nicotina, se había visto desde otro punto de vista que era eficaz, en el sentido que se conseguía que la nicotina que se elimina, se convierta en cotinina y se elimina rápidamente del organismo. Pero no era tan rápida esa eliminación, tardaba más tiempo, por lo tanto, si que se estaban realizando esos inmunocomplejos adecuadamente. Por tanto el aclaramiento de la nicotina se reduce un 90% aumentando la vida media entre 0,8 a 6 horas desde la inyección de nicotina (Keyler et al Nicotine Tob Res 1999; 1: 241; Keyler et al Biochem Pharmacol 2005; 69: 1385).

Se demostraba con estos trabajos que la inmunización contra la nicotina tiene unos efectos farmacocinéticos precisos, reduciendo su distribución cerebral y enlenteciendo su eliminación, por tanto, parece que se estaba haciendo lo que queríamos en ese momento, ahora bien, **es claro que esa distribución cerebral de la nicotina no se previene del todo, sobre todo en situaciones de administración continua crónica**, por tanto, algo estaban ya diciéndonos estos resultados. Pues que a lo mejor después podíamos tener problemas, aunque no fue todavía en este momento así.

Y la pregunta en ese momento además de combinar bien y recoger esa nicotina en esos inmunocomplejos era:

¿Son suficientes estos efectos farmacocinéticos para alterar los efectos conductuales/dependencia que tiene la nicotina?

Existen numerosos trabajos, realizados en diferentes modelos animales, en los que se demuestra que los anticuerpos específicos anti-nicotina pueden atenuar los **efectos conductuales de la nicotina**.

Es conocido que una dosis tóxica de nicotina induce convulsiones. Se ha demostrado como la vacunación reduce el riesgo de convulsiones y disminuye la distribución de nicotina al cerebro (Tuncok et al. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001; 9: 228).

Respecto al Síndrome de Abstinencia, la inmunización contra la nicotina no puede modularlo, pero es conocido que ni la inmunización pasiva ni la activa precipitan un Síndrome de Abstinencia en presencia de nicotina (Roiko et al. 2009. *Pharmacol Biochem Behav*; 93: 105; Lindblom et al. *Arch Pharmacol*. 2005; 372: 182), es más, en ratas inmunizadas el Síndrome de Abstinencia se reduce (Lindblom et al. *Arch Pharmacol*. 2005; 372: 182), aunque existan evidencias de que persiste la dependencia (Malin et al. *Nicotine Tob Res*. 2010; 12: 438). Auto-administrando nicotina se reduce el Síndrome de Abstinencia (Malin et al. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 68: 87), porque era como si estuvieran saciadas -vamos a decirlo así- de nicotina las ratas de laboratorio. Por tanto la presencia de nicotina producía un cierto alivio del Síndrome de Abstinencia e incluso se reducía en la autoadministración de nicotina.

También se conoce que el tabaco produce sensaciones subjetivas, que facilitan que se desarrolle y se mantenga la dependencia, y si se bloquea este efecto se promueve el cese del consumo.

En las ratas inmunizadas pasivamente se observó como emitían menos palanqueos de nicotina tras una inyección de nicotina que las ratas control, porque aquellas estaban saciadas (Malin et al. *Life Sci* 2002; 70: 2793), además que la discriminación de que se trata de nicotina es menor en ratas inmunizadas (Sanderson et al *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 137). Tanto la inmunización activa como la inmunización pasiva, pueden atenuar los efectos subjetivos de la nicotina reduciendo el placer de fumar y facilitando la cesación.

Para **resumir**, todos los **Estudios Preclínicos en Animales** diré que:

- La vacunación en ratas produce anticuerpos con alta afinidad y especificidad por la nicotina.
- Los anticuerpos modifican la farmacocinética de la nicotina. La nicotina en suero y cerebro depende de la [anticuerpo].
 - La vacunación previene la liberación aguda de nicotina en el cerebro.
 - La acumulación crónica de la nicotina se afecta de forma moderada en presencia de anticuerpos.

- Se previene por ello la liberación de dopamina (que es el neurotransmisor cerebral que aumenta cuando la nicotina llega al cerebro) en NAcc, pero no se interfiere en el desarrollo de adicción por la nicotina en un modelo de auto-administración.

-Incluso se pensó que la vacunación podría prevenir las recaídas. (Raupach et al. Drugs. 2012; 72: e1 – e16), pero luego veremos que no.

Estudios en humanos

En la imagen de la siguiente pagina podemos ver los diferentes programas de vacunación desarrollados en todo el mundo.

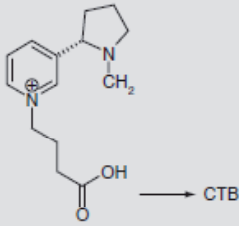
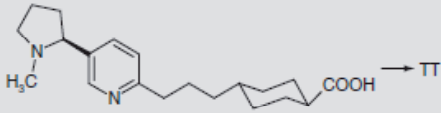
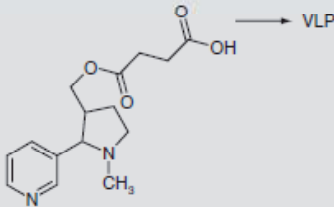
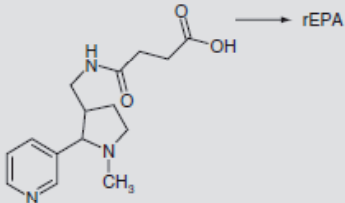
Respecto a la **inmunidad y efectos adversos en las Fases I/II**, podemos decir que:

- Niveles de anticuerpos aumentaban tras las diferentes inyecciones, pero no siempre. Como norma a altas dosis de vacuna, había una mayor respuesta
- Se ha demostrado, según los sujetos, una variabilidad en los niveles de anticuerpo, por lo que la respuesta inmunológica era variable.
- Los niveles de anticuerpo descendían al 50% tras 6 a 8 semanas después del periodo inicial de inmunización, aumentando tras el recuerdo.
- Los Efectos adversos locales y leves sistémicos (dolor de cabeza, fiebre, malestar), no tenían diferencias con el placebo. Se resolvieron en 1 a 4 días. Sin diferencias entre la vacunación activa y la vacunación pasiva. (Sólo un caso de shock anafiláctico; **NicVax** 400 ugr). (Raupach et al. Drugs. 2012; 72: e1 - e16).

La **Eficacia Potencial en Estudios Preliminares I y II**, fue:

- No ha existido efecto compensador.
- La vacunación no ha inducido Síndrome de Abstinencia.

Table 1. Nicotine vaccines evaluated in humans.

Vaccine	Phase (stage)	Carrier	Adjuvant	Linkage site	Hapten
SEL-068 (Selecta Biosciences, MA, USA)	I (ongoing)	Proprietary nanoparticle technology	T-cell targeting peptide		Nicotine is covalently conjugated to the nanoparticle surface (details not disclosed)
TA-NIC (Xenova/Celtic, Slough, UK)	II (halted)	Recombinant CTB	Alum	N1	
Niccine® (Independent Pharmaceutica, Stockholm, Sweden)	II (halted)	TT	Alum	6	
Nic002 (Cytos/Novartis, Zurich, Switzerland)	II (ongoing)	VLP of bacteriophage Qβ	Alum	3'	
NicVAX® (Nabi/GlaxoSmithKline, London, UK)	III (completed)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rEPA	Alum (Alhydrogel 85)	3'	

CTB: Cholera Toxin B; rEPA: Recombinant exoprotein A; TT: Tetanus toxoid; VLP: Virus-like particle.

TA-NIC:

Desarrollada en el Reino Unido, que se unía a un hapteno enobutílico (hapteno N1-butryic acid) de la toxina del cólera B, es decir, que utilizan proteínas de otros conocidos agentes bacterianos o víricos y como ustedes pueden ver aquí esta parada su programa en Fase 2.

No ha habido publicaciones de los resultados de los ensayos, sólo un estudio fue concluido entre 2006 y 2007, pero la compañía comunicó resultados negativos (Long W. *Wall Street Journal*. Ener 2009) diciendo que no habían conseguido los objetivos, y que por tanto, paraban el programa.

Niccine:

Su objetivo primordial se basó en la prevención de las recaídas en personas que ya habían dejado de fumar en Suecia y en Dinamarca. EudraCT 2007-003250-29. Utilizaba el toxoide del tétanos para hacerla. Los que dejaron de fumar con vareniclina se aleatorizaron para recibir vacuna o no. Se finalizó el programa en Fase 2, porque no consiguieron los objetivos planteados inicialmente y su desarrollo se abandonó. En el trabajo Tonstad et al. *Nicotine Tob Research*. 2013; 15: 1492-51, publican los resultados de su investigación, observan que no previenen las recaídas y que por lo tanto dejan el programa y el seguir investigando en este campo. (Fahim et al. *Expert Rev. Vaccines*. 2013; 12: 333-42).

La **Eficacia Potencial en las Fase I y II**, fue:

Nic002 (Nic-Qβ) Valorada en tres ensayos:

1. Estudio inicial valoraron la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad en 40 no fumadores. Segura y producía niveles altos de anticuerpos específicos (Maurer et al. *Eur J Immunol*. 2005; 35: 2031- 40).
2. Estudio en Fase II: 341 sujetos aleatorizados a recibir cinco vacunaciones de 100 ugr (229) o placebo (112) más terapia conductual. Día D al mes (2ª vacuna). Tasas de abstinencia semejantes en ambos grupos (abstinencia mes tercero al sexto, 30,1% y 26,1%, $p = 0,44$) (Cornuz et al. *PloS One*. 2008; 3: 392- 9). Utilizando una regresión logística, los títulos de anticuerpo al segundo mes fue la única variable que mostraba una influencia significativa en la abstinencia.
En un segundo análisis del estudio que retiraba aquellos sujetos con TSN, la tasa de abstinencia entre los meses segundo y sexto fue mayor de forma significativa en los que presentaban altos títulos de anticuerpos (56 vs 32,1%, $p = 0,004$). A los doce meses 41,5% vs 21,3% ($p = 0,012$).
3. Fase II b (se realizó por presentar alto porcentaje de síntomas gripales los vacunados en la fase II): Estudio doble ciego, controlado con placebo en 200 sujetos, que quería dejar de fumar pero no consiguieron su objetivo principal (Clinical Trials.gov: NCT01280968. Fahim et al. *Expert Rev. Vaccines*. 2013; 12: 333-42).

Utiliza una partícula sintética viral (capside, fago Qb)

NicVAX:

Es la vacuna más investigada, su programa ha durado más tiempo, llegando a la Fase III. Evaluaron primero la dosificación de vacuna, cual era la que mejor

efectividad tenía, concentraciones de 50 a 400 microgramos administrado entre 4 a 6 veces en una pauta de 26 meses, consiguieron una inmunogenicidad aceptable y era bien tolerada en general. En la fase 2b con una pauta de 5 inyecciones y 400 microgramos consiguieron en este momento, aunque luego hicieron una pauta con seis inyecciones que consiguieron mejores resultados, niveles de anticuerpos mayores que con las pautas más pequeñas.

Por lo tanto ya vieron que hacía falta una concentración de vacuna mayor para conseguir mejores niveles de anticuerpos. Las tasas de abstinencia total y abstinencia en el tiempo se correlacionaron con esa tasa de anticuerpos. En un segundo análisis sin estratificar por niveles de anticuerpos, encontraron mayores tasas de abstinencia y esta era más prolongada en los que presentaban mayores niveles de anticuerpos, lo cual repetía lo que ya hemos comentado anteriormente, con respecto a los que tenían unos niveles bajos.

Los niveles de compensación y síntomas de abstinencia fueron los mismos en el grupo de la vacuna que en grupo placebo, y en un estudio posterior con una pauta de seis inyecciones y 400 microgramos fueron cuando consiguieron los mejores resultados, y esta es la pauta que siguieron en la Fase 3.

A modo de resumen de NicVAX diremos:

- Seis estudios en Fase I y Fase II. Utilizaban un grupo amino de una exoproteína A de la *pseudomona aeruginosa*.
- Evaluaron dosificación de la vacuna entre 50 y 400 ugr, administrada sobre seis veces separadas durante un periodo de 26 semanas. Inmunogenicidad. (Hatsukami et al. Clin Pharmacol Ther. 2005; 78: 456 - 67, Wagena et al. Nicotine Tob Res. 2008; 10: 213 - 8). Fue bien tolerada.
- Fase II b:
 - Pauta de 5 iny y 400 ugr consiguió mayores niveles de anticuerpos.
 - Tasa de abstinencia total y abstinencia en el tiempo se correlacionó con el nivel de anticuerpos (25% vs 12% a los seis meses, manteniéndolo a los doce meses 18 vs 6%, OR 3,84). (Fahim et al. Expert Rev. Vaccines. 2013; 12: 333 - 42. Hatsukami et al. Clin Pharmacol Ther. 2011; 89: 392 – 9)
- Un segundo análisis sin estratificar por nivel de anticuerpos encontró mayores tasas de abstinencia y ésta era más prolongada en los que presentaban mayores niveles de anticuerpos comparados con los que tenían unos niveles bajos y el grupo placebo.
- Los niveles de compensación y síntomas de abstinencia fueron los mismos en el grupo vacuna y en el grupo placebo.
- En estudio posterior con una pauta de seis inyecciones (semanas 0, 4, 8, 12, 16 y 26 de 400 ugr) (NCT00598325) se observó que se conseguían niveles de anticuerpo mayores antes en el tiempo. Esta fue la pauta elegida para la Fase III). (Fahim et al. Expert Rev. Vaccines. 2013; 12: 333 - 42).

Nic Vax (3'AmNic-rEPA). Fase II.

Hatsukami DK et al., publicaron el trabajo *Immunogenicity and Smoking-Cessation Outcomes for a Novel Nicotine Immunotherapeutic*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 89, 392 - 399 (March 2011).

Es un estudio aleatorizado utilizando 200 y 400 ugr de vacuna o placebo, doble ciego y controlado con placebo, multicéntrico, con 301 pacientes. El Objetivo era la evaluación clínica para determinar cómo altas concentraciones de anticuerpos se asocian con altas tasas de abstinencia, y como las dosis y la frecuencia de administración se asociaban también con una mayor respuesta para el cese del hábito tabáquico. Realizaron dos cronogramas (Cinco inyecciones a las 0, 4, 8, 16 y 26 semanas o cuatro inyecciones a las 0, 6, 12 y 26 semanas). Efectuaron la valoración de los resultados a los seis y a los doce meses, que fueron buenos, lo que les animó a seguir en la Fase 3.

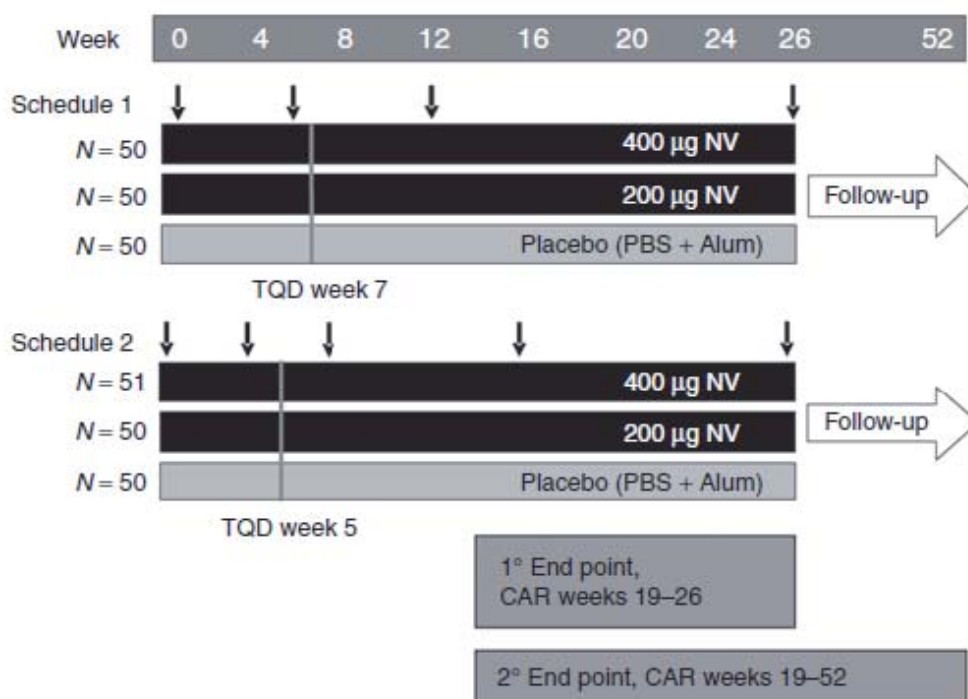


Figure 5 Study design. Arrows denote timings of vaccinations for schedule 1 (weeks 0, 6, 12, and 26) and schedule 2 (weeks 0, 4, 8, 16, and 26). Primary end point (percentage of subjects abstinent between weeks 19 and 26) and secondary end point (percentage of subjects abstinent between weeks 19 and 52) are shown. Alum, aluminum hydroxide adjuvant; CAR, continuous abstinence rates; NV, 3'AmNic-rEPA; PBS, phosphate-buffered saline; TQD, target quit date.

Tiempos de vacunación entre ambos brazos

Pauta 2, grupo 400 µgr presenta de forma significativa una mayor abstinencia prolongada (6 meses) vs placebo (OR 4,14, p = 0,015). No

Con grupo Pauta 2, 200 µgr, ni pauta 1. Pauta 2, 400 µgr mayor abstinencia 12 meses pero no significativa.

Las conclusiones de este trabajo de Hatsukami DK et al., son:

- Altos niveles de anticuerpo se asocian mayores tasas de abstinencia.
- La vacuna que confiera altos niveles de anticuerpos alrededor del día D será más efectiva.
- Los estudios futuros deberán buscar nuevas vías para aumentar los niveles de anticuerpos

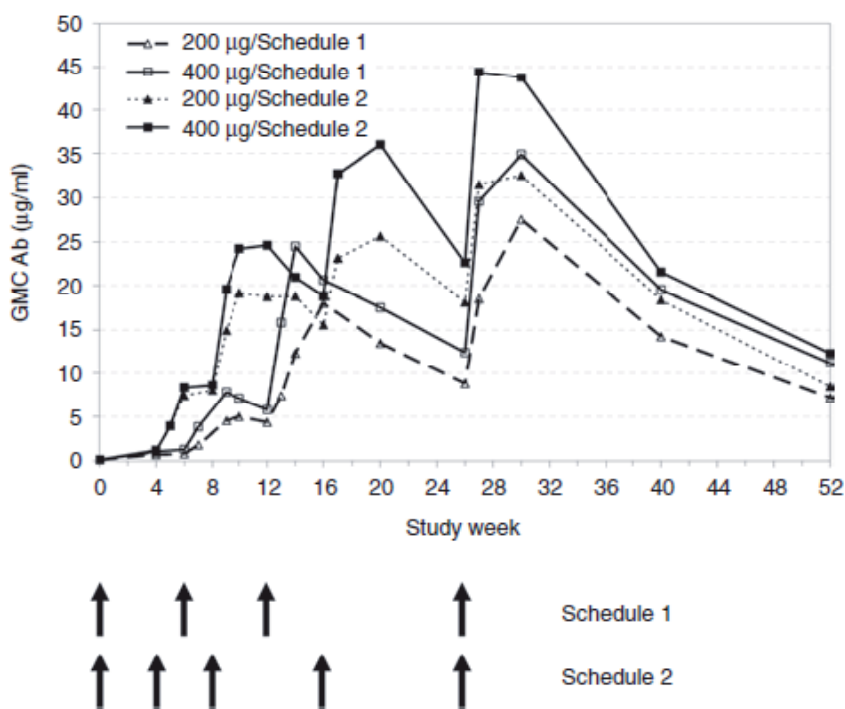


Figure 4 Geometric-mean antibody concentrations (µg/ml) by treatment group. Ab, antibody; GMC, geometric mean concentration.

NicVax (Clinical Trials.gov: NCT00836199 y NCT01102114):

- Aleatorizado 1:1; NicVax o placebo (1000 sujetos por estudio). Pauta de 6 inyecciones
- Objetivo principal abstinencia continua entre la semana 37 a la 52, verificada con CO. Objetivos secundarios: abstinencia en otros intervalos de tiempo, seguridad inmunogenicidad, efecto sobre Síndrome de Abstinencia, satisfacción de fumar, consumo de cigarrillos y dependencia.

Ambos estudios no demostraron mayor eficacia de la vacuna en producir abstinencia.

Llama la atención tras los resultados de la Fase II b

Limitaciones de la Vacuna

- Falta de control sobre los niveles de anticuerpo y además la variabilidad entre sujetos y en el mismo sujeto. Es primordial lograr niveles altos de anticuerpo.
- La elevación lenta de los niveles de anticuerpos y de su efecto puede desanimar a los fumadores para vacunarse. Porque si una persona dice que quiere dejar de fumar y le decimos te vamos a vacunar, pero la suficiente cantidad de vacuna se logrará al cabo de tres meses para que haga su total efecto. Posiblemente esa persona no pueda o no quiera esperar tres meses, pierda su motivación y las ganas de dejar de fumar. Esta es una limitación importante. El tratamiento deberá iniciarse meses antes del día D.
- Deberá combinarse la inmunización activa con la pasiva con el fin de conseguir efectos y niveles adecuados y rápidos en sangre de anticuerpos. (Inmunización pasiva más cara y con más efectos secundarios). La elevación lenta de los niveles de anticuerpo y su efecto puede desanimar a los fumadores. Se empezó a pensar en combinar, la inmunización con otros tratamientos que hoy se saben que son efectivos y que aumentan las probabilidades de dejar de fumar. Y de esta manera se consigue primero que deje de fumar y después se le ayuda a no recaer. Hemos visto en el trabajo de Suiza, que no previene las recaídas, pero, a lo mejor, si esa persona ya ha dejado y tiene deslices, le puede prevenir ese refuerzo a nivel cerebral y por lo tanto puede ser que pueda ayudar más adelante.
- La vacuna no puede quitar síntomas del síndrome de abstinencia, alguno los mejora, pero no el que es más persistente como el craving. En este caso la vacuna se queda un poco corta. Se hará necesario combinar con tratamientos que alivien el Síndrome de Abstinencia.

Combinaciones

Se ha querido combinar terapias para reducir aquellas limitaciones encontradas con la vacuna utilizada en monoterapia. Uno de estos proyectos es el Nabi-4508 que utiliza la Vacuna NicVAX y la Vareniclina, cuyo protocolo lo publicaron Hoogsteder et al en la revista Public Heart en el año 2012.

Hoogsteder et al. *BMC Public Health* 2012, 12:1052
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/1052>



STUDY PROTOCOL

Open Access

The efficacy and safety of a nicotine conjugate vaccine (NicVAX[®]) or placebo co-administered with varenicline (Champix[®]) for smoking cessation: study protocol of a phase IIb, double blind, randomized, placebo controlled trial

Philippe HJ Hoogsteder^{1*}, Daniel Kotz¹, Paul I van Spiegel², Wolfgang Viechtbauer¹, Ruth Brauer¹, Paul D Kessler³, Matthew W Kalnik³, Raafat EF Fahim³ and Onno CP van Schayck¹

Comenzaban dando Vareniclina a los pacientes, lo que permitía además dar dos, cuatro o seis dosis de vacuna en total. A la cuarta dosis todavía no se había acabado de tomar la Vareniclina. Se valora cuantos fumadores habían dejado de fumar y después seguían con la vacuna, es decir, conseguir niveles de vacuna suficientes para que en el momento que dejarán de fumar, tuvieran unos niveles de anticuerpos suficientes.

Cuando acabaron el trabajo, comunicaron que no habían conseguido el objetivo que se habían planteado (la noticia está en la página web de la Agencia Reuters), es decir, que dejaron de fumar los pacientes que dejaban de fumar tomando Vareniclina, volvían a fumar los mismos que vuelven a fumar según la tasa que se conoce con la toma de Vareniclina, pero no se disminuía esa tasa de recaída, por tanto, se confirmaba igualmente, que no esta combinación controla las recaídas.

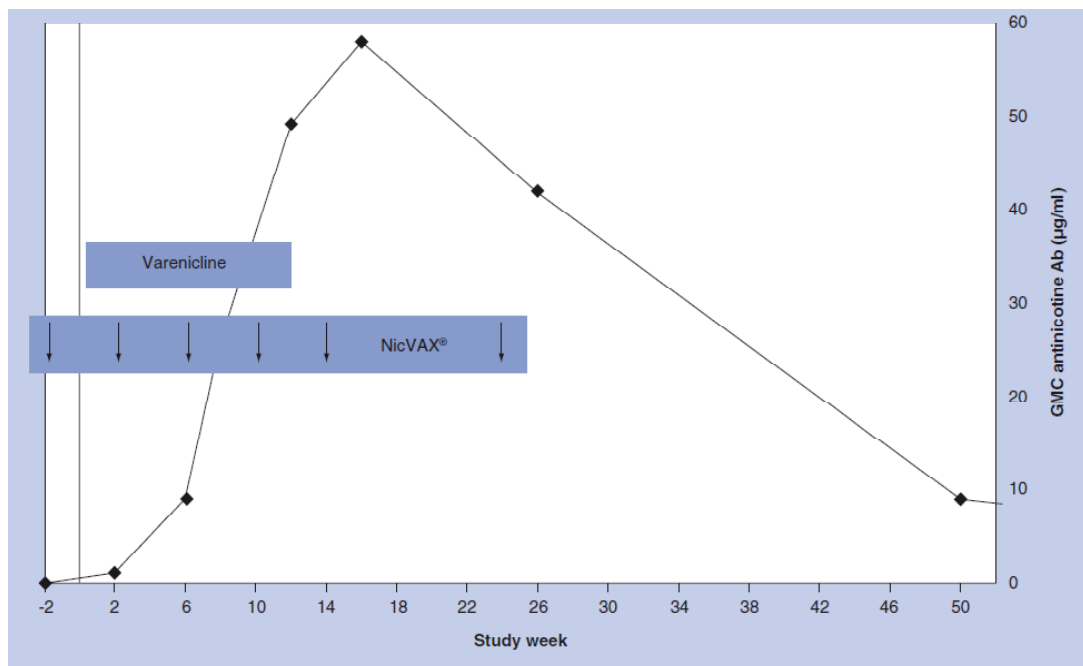
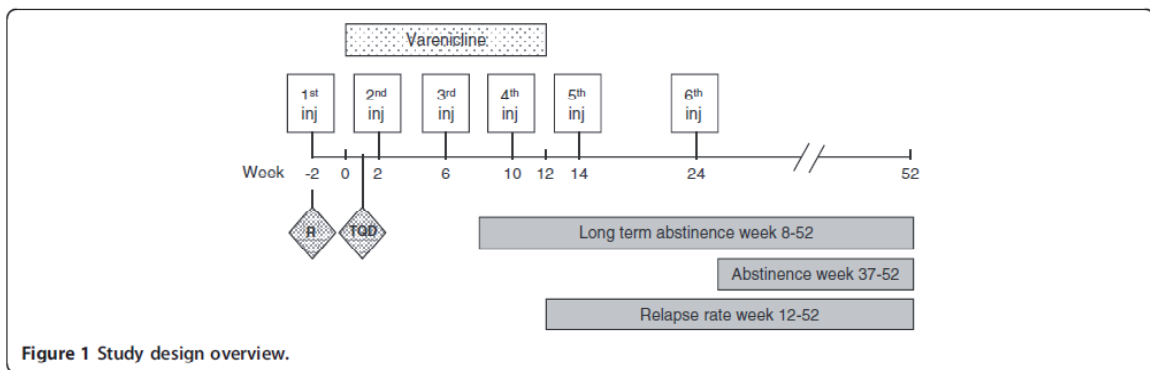


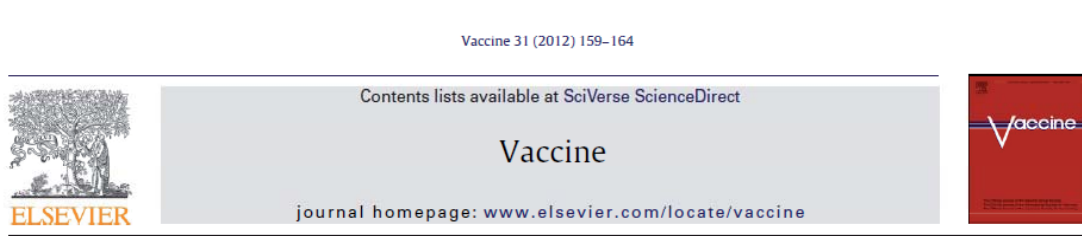
Figure 1. The antinicotine antibody kinetics from a Phase II study of the six-dose regimen of NicVAX® with an overlay of the NicVAX–varenicline combination study (Nabi-4508) dosing regimen. In the ongoing study Nabi-4508, NicVAX was administered six times over 6 months (starting at week 2) and varenicline was dosed 0.5 mg daily beginning at day 0 for 3 days, then 0.5 mg twice-daily for 4 days, followed by 1 mg twice-daily for 11 weeks (starting at week 0). Target quit date for varenicline was weeks 2–9. Ab: Antibody; GMC: Geometric mean concentration. Data taken from [NABI-4513, UNPUBLISHED DATA].

¿Cuál es el futuro de las Vacunas Antinictina?

Todos los programas están parados en la actualidad. Como veíamos en la tabla de las vacunas, la siguiente generación de vacunas del futuro van a ser las que utilicen una nanopartícula, una nicotina que es conjugada con una nanopartícula de superficie, y que, parece ser que en Fase 1, está consiguiendo unos niveles más altos que las vacunas anteriores.

Vaccine	Phase (stage)	Carrier	Adjuvant	Linkage site	Hapten
SEL-068 (Selecta Biosciences, MA, USA)	I (ongoing)	Proprietary nanoparticle technology	T-cell targeting peptide		Nicotine is covalently conjugated to the nanoparticle surface (details not disclosed)

Habrá que esperar todavía a que se publiquen los resultados, pero hay que investigar cómo conseguir que esa inmunogenicidad de ese inmunocomplejo, sea mejor.



High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants

Xinyuan Chen^a, Marco Pravetoni^{b,c}, Brijesh Bhayana^a, Paul R. Pentel^{b,c}, Mei X. Wu^{a,d,*}

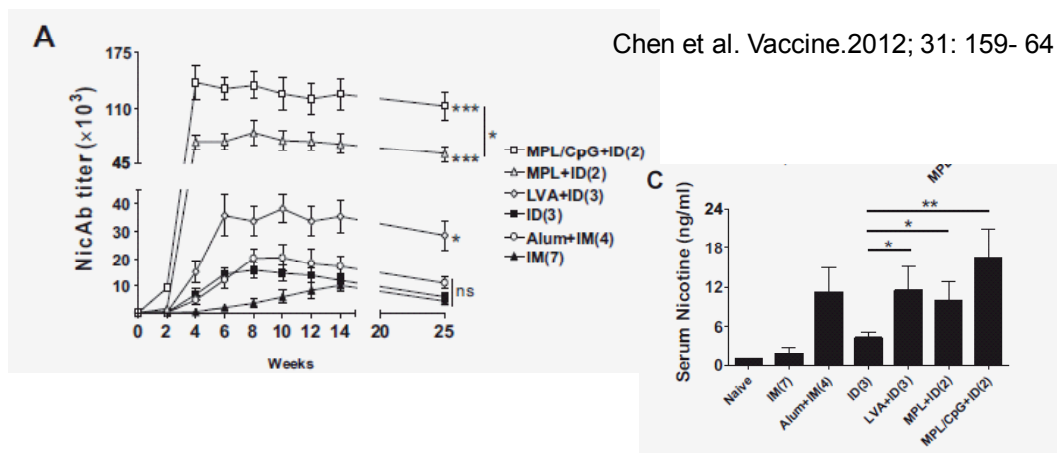


Fig. 2. Reactogenicity of various vaccine adjuvants after ID injection. Low back skin of BALB/c mice was treated with the LVA, TLR agonist-based adjuvants (MPL, R837, CpG), depot adjuvants (Alum, Montanida ISA 720), and combinatorial adjuvants (LVA/MPL, LVA/CpG, MPL/CpG, MPL/R837, MPL/Alum). 5 days later, pictures of adjuvant-treated sites were taken (upper panel; scale bar, 2 mm), followed by histological examination (lower panel; scale bar, 100 μ m). The lesion in the skin is outlined by a circle in the upper panel. Arrows in the lower panel in Montanide ISA 720-injected skin point to void bulbs preoccupied by the water-in-oil adjuvant.

Pittet L et al. J Immunol. 2012; 188: 75. 11. Publican una vacuna sintética, nanopartícula auto-ensamblada: formada por una matriz polimérica, agonista Sintético TLR, péptido universal de célula T (helper) y la conjugación covalente de la Nicotina sobre la superficie de la nanopartícula (B cell antigen). En Fase I: Con altos niveles de anticuerpos con gran afinidad por la nicotina. Sin manifestar toxicidad.

Otro reto es buscar nuevas vías de inoculación de la vacuna, que probablemente sean mejores que las anteriores que eran intramusculares. En el trabajo de Chen X et al., utilizan la vía subcutánea. Parece ser que consiguieron mayor cantidad de concentración de anticuerpo en sangre que los conseguidos anteriormente, utilizando diferentes haptenos, no solamente los ya conocidos adyuvantes. Hay que seguir investigando en estas vías.

El trabajo de Gartner CE et al., plantea el debate ya abierto en otras revistas sobretodo de ética, de si había que vacunar a los jóvenes. Este tema generó mucha controversia debido al coste-efectividad de la vacunación. Parece que no es coste-efectivo el vacunar a los jóvenes para que no sean fumadores.



The image shows a snippet of a journal cover for 'Addiction'. The title 'Addiction' is in a blue box at the top left. Below it, 'RESEARCH REPORT' is written. On the right, there is a logo and a DOI number: 'doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03718.x'. The main title of the article is 'Would vaccination against nicotine be a cost-effective way to prevent smoking uptake in adolescents?'. The authors listed are 'Coral E. Gartner¹, Jan J. Barendregt², Angela Wallace² & Wayne D. Hall¹'. Below the authors, their affiliations are given: 'UQ Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Herston (Brisbane), Australia¹ and School of Population Health, The University of Queensland, Herston (Brisbane), Australia²'. The abstract text is partially visible: 'more plausible scenarios. The vaccine programme was not cost-effective under any scenario. Conclusions A preventive nicotine vaccination programme is unlikely to be cost-effective. The total cost of a universal vaccination programme would be high and its impact on population smoking prevalence negligible. For these reasons, such a programme is unlikely to be publicly funded in Australia or any other developed country.'

Conclusiones

Las conclusiones no pueden ser otras que las de la revisión Cochrane publicada el año pasado y que recoge prácticamente todo lo que yo les he resumido en esta charla. Concluyen que:

- En el momento actual no existe evidencia de que la vacuna antinicotina favorezca abstinencia en el tiempo.
- Eventos adversos poco frecuentes; siendo estos comunicados como leves o moderados y normalmente se solucionan en poco tiempo.
- La vacuna no induce consumo de tabaco compensatorio, ni favorece el síndrome de abstinencia cuando se está utilizando, ni alivia el síndrome de abstinencia, ni los síntomas más importantes.
- No existe ninguna vacuna, en el momento actual con licencia para uso, pero alguna continúa su desarrollo.

Nicotine vaccines for smoking cessation (Review)

Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J



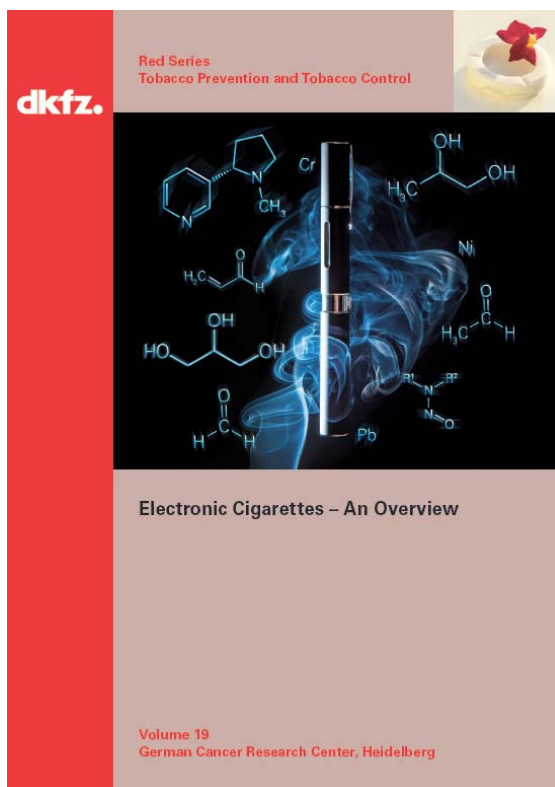
This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 11

<http://www.thecochranelibrary.com>

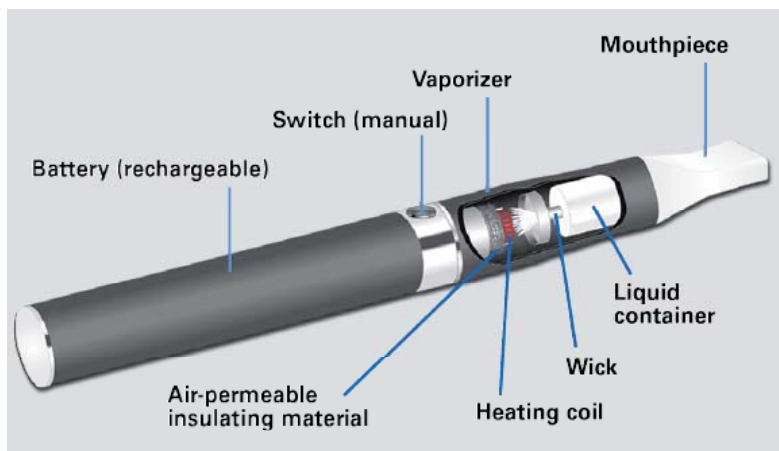
CIGARRILLO ELECTRÓNICO

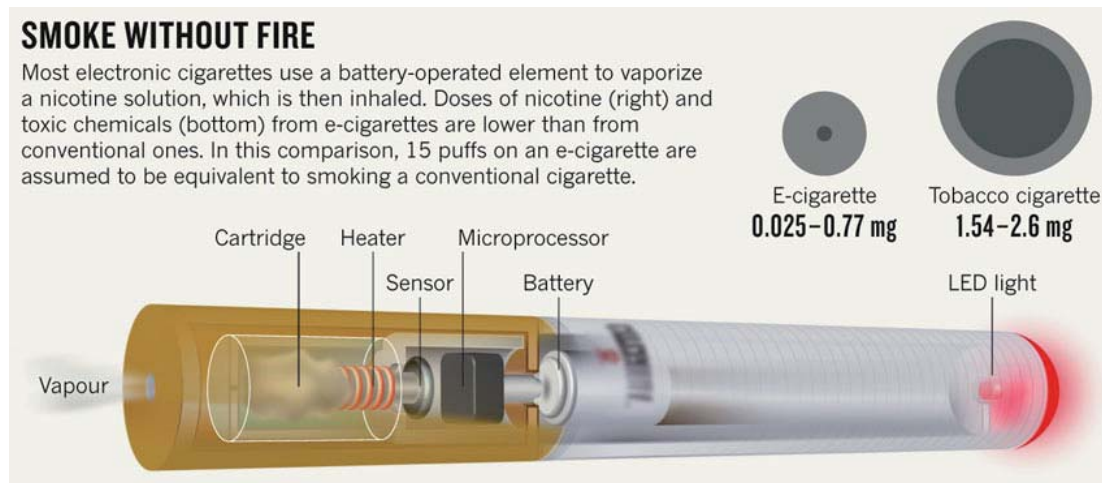
Características

Como ustedes saben el cigarrillo electrónico es un dispositivo que tiene una batería, calienta una zona y después produce un vapor que es inhalado por la persona que lo está utilizando, que está “vapeando”, y puede ser exhalado desde el dispositivo al exterior. Hay muchos modelos que son de diferentes tipos y calidades, el precio oscila entre los 5 y los 50 € o mucho más. Es decir, que hay variabilidad en ese sentido, como cualquier producto de consumo.



<http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>



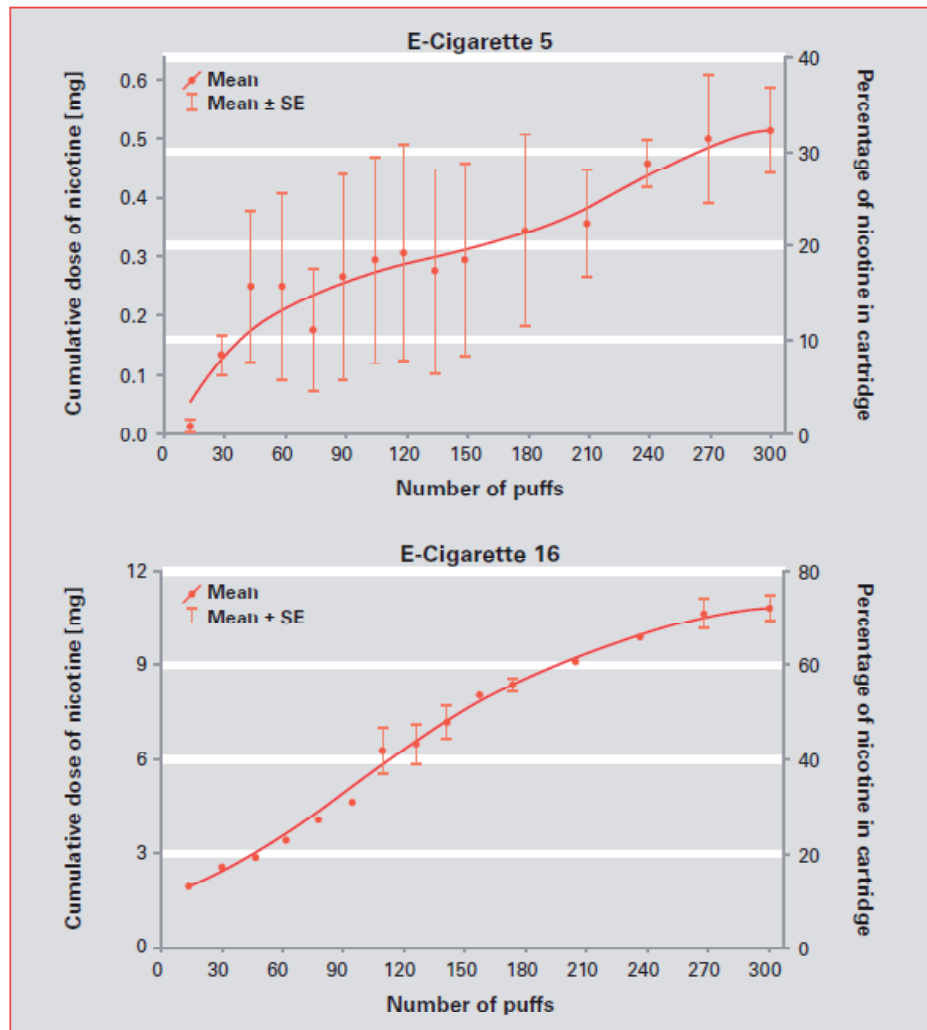


Ingredientes:

- Existen muchas variaciones en cuanto a los ingredientes que tienen los cigarrillos electrónicos en su líquido interior que cambian cuando se hace vapor.
- Producción de vapor es de diferente densidad según las marcas. El vapor va disminuyendo con el uso del cigarrillo. Cuanto más se utilice, mas se debe aspirar hasta una próxima carga mediante un cartucho. Requiere mas fuerza en la inhalación al disminuir la cantidad de líquido.
- Requiere inhalar más fuerte y por más tiempo (4,3 segundos frente a 2,4 segundos) que un cigarrillo convencional.
- Hay también diferencias en la eficacia de liberación de nicotina: hay por tanto diferentes niveles de nicotina: Un análisis de 16 cigarrillos electrónicos mostraba que la mayoría de la nicotina era liberada en las 150 -180 primeras “pipadas”, con un porcentaje de nicotina vaporizada que variaba entre el 21 y el 85% (Goniewicz et al. Nicotine Tob Res. 2013; 15: 158 – 66). Además pocos dispositivos liberaban nicotina de forma consistente y también existía variabilidad en la eficacia de la vaporización de nicotina entre marcas e incluso de un uso a otro uso, según cada persona.

En la siguiente gráfica, se puede observar como es esa variabilidad. En el cigarrillo que llamaron **E-Cigarette 5**, la variabilidad que tenía en cuanto a la dosis de nicotina que se iba acumulando era muy alta, es decir, se podían tener grandes salidas de nicotinas o bajas salidas de nicotina. Por el contrario, el cigarrillo electrónico que llamaron **E-Cigarette 16**, tenía una salida de nicotina que se ajustaba y que prácticamente era muy similar en todas las aspiraciones que hacía la persona que los estaba utilizando.

Figure 2.3
Delivery of nicotine into the vapour in different products. E-Cigarette 05 ("Trendy 808") vaporizes nicotine very ineffectively (delivers about 30 percent of nicotine from the cartridge into the vapour) and very inconsistently over 300 puffs (large standard deviation, mean SE); E-Cigarette 16 ("Gamucci 110228") vaporizes nicotine very effectively (about 70 percent of nicotine from the cartridge are delivered into the vapour) and very consistently over 300 puffs (low standard deviation, mean SE).
Source: Goniewicz et al. 2013⁶⁷
Illustration German Cancer Research Center 2013



- El contenido de nicotina declarado, muchas veces es incorrecto. Hay trabajos que lo demuestran, pues hay cigarrillos en los que realmente lo que pone en la etiqueta es lo que tiene ese producto, pero en otros cigarrillos electrónicos no.
- Se han encontrado cantidades de nicotina (cantidades ínfimas o grandes), en los cigarrillos electrónicos que declaraban que no tenían nicotina.
- También esto se producía al revés, otros cigarrillos contenían mucha menos cantidad de nicotina de la que declaraban. Hay, por tanto, mucha variabilidad en ese sentido.

Conocemos perfectamente los productos que tiene el tabaco y los que se producen tras la combustión del tabaco, las más de 4.500 sustancias que tiene el humo del tabaco.



Se conocen bastantes de las sustancias que tiene el cigarrillo electrónico, a parte, de la nicotina y son todas las que se relacionan en la siguiente Tabla y que se han podido observar en alguno de los cigarrillos electrónicos, en las fórmulas que se han ido estudiando.

El cigarrillo electrónico (E-cig) es propilenglicol o glicerol o una mezcla de ambas sustancias. Glicerina. Dietilenglicol. Estas sustancias están autorizadas por la FDA para poder ser ingeridas en los alimentos, pero en cambio no están autorizadas como producto para inhalar.

Tienen diferentes sabores (tabaco, menta, fruta, café, mentol, etc.) y además contienen aromas, colorantes y nicotina. Se han demostrado que también tienen sustancias cancerígenas, sustancias de la planta del tabaco y sustancias que teóricamente servirían para dejar de fumar. De todas ellas, las sustancias más importantes son:

- Nitrosaminas
- Hidrocarburos policíclicos aromáticos
- Anabasina
- Myosmina

«De la vacuna antinicotina al cigarrillo electrónico»: ¿panacea o evidencia?

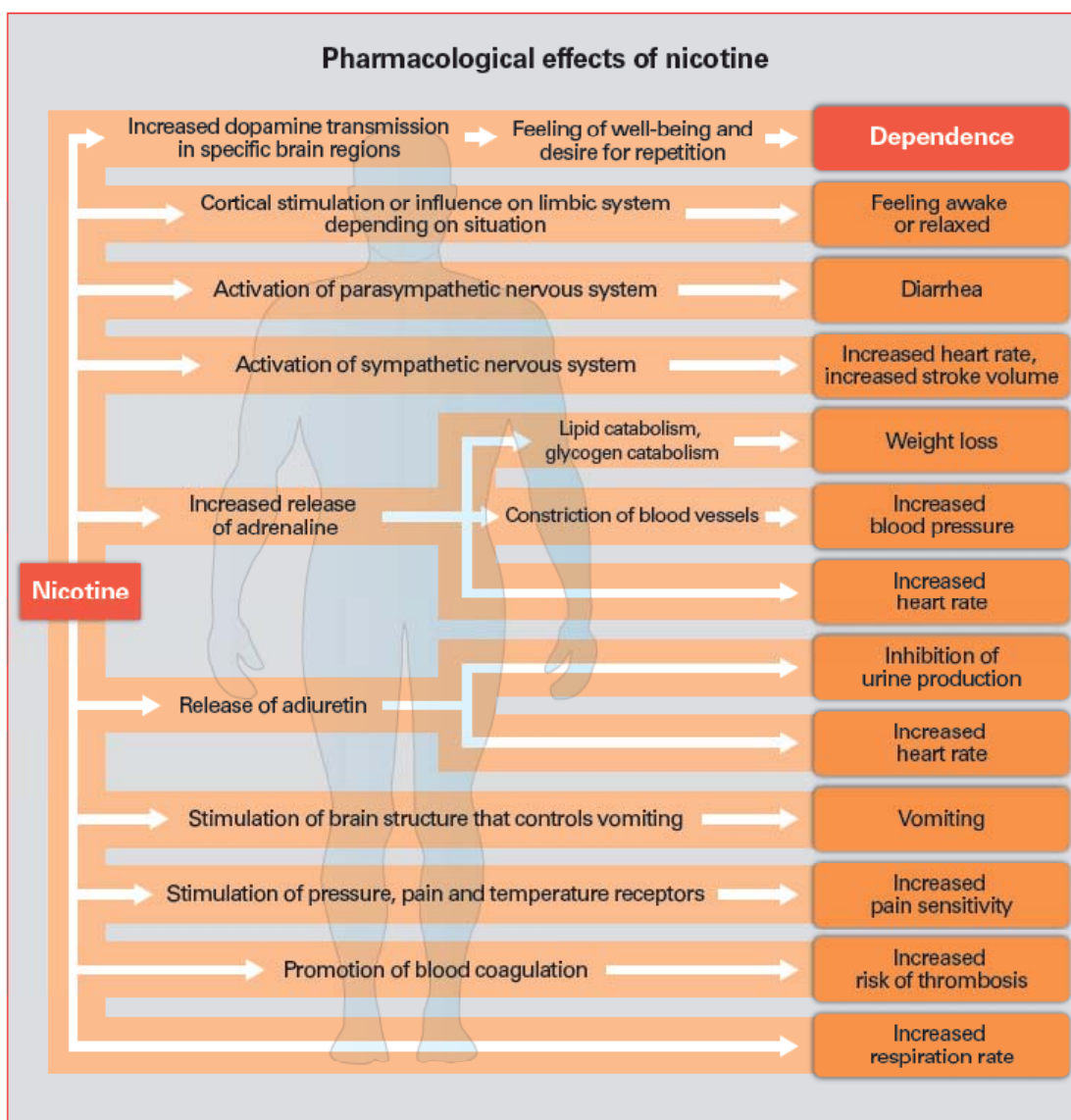
- b-nicotyrina
- Amino-tadalafilo
- Nimonabant (Etter et al. Addiction. 2013; 23: doi:10.1111/add.12235).

Sustancia	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Glicol de propileno	85%	80%	90%	80%
Nicotina	6%	4%	2%	0.1%
Glicerol	2%	5%	-	5%
Esencia de tabaco	-	4%	4,5%	1%
Esencia de aceite	2%	-	1%	1%
Ácido orgánico	1%	-	-	2%
Agente Antioxidante	1%	-	-	-
Valerato de Butilo	-	1%	-	-
Hexonato de Isopentilo	-	1%	-	-
Laurato de Laurilo	-	0,6%	-	-
Benzoato de Benzilo	-	0,4%	-	-
Octinicato de Metilo	-	0-5%	-	-
Heptilato de Etilo	-	0,2%	-	-
Hexanoato de Hexilo	-	0,3%	-	-
Butirato de Geranilo	-	2%	-	-
Mentol	-	0,5%	-	-
Ácido cítrico	-	0,5%	2,5%	-
Agua	-	-	-	2,9%
Alcohol	-	-	-	8%

Ingredientes del cigarrillo electrónico

En cuanto a los **Efectos sobre la Salud de las Personas**, tenemos que conocer mucho más en el futuro, pero hoy sabemos que la nicotina no es un producto inocuo. La **Nicotina** produce dependencia, que es el efecto más importante y por el que el fumador sigue fumando, pero además, eleva la frecuencia

cardiaca, eleva la presión arterial, favorece la diarrea, favorece el vómito, actúa sobre las sensaciones subjetivas y apreciaciones de conducta, etc. Todos estos efectos de la nicotina son conocidos de la nicotina como se expone en el cuadro siguiente.



El **Propilenglicol (PE)** es un humectante y por eso se utiliza en los cigarrillos electrónicos, produce sensación de humedad, favorece que se origine vapor, e incluso lleva los sabores, los vehiculiza. La FDA, como hemos dicho anteriormente, los considera como seguros cuando se degluten en alimentos pero no para inhalación. Se conocen los efectos inmediatos de su inhalación, pero no a largo plazo. Inhalar propilenglicol irrita las mucosas de las vías aéreas, aunque se inhale pasivamente (Wieslander et al. Occup Environ Med. 2001; 58: 649 – 55), puede producir asma en niños Choi et al. PloS One. 2012; 5. e13423), incluso se ha demostrado su efecto irritante sobre nariz y garganta en figurantes teatrales (Moline et al. 2000), porque parece ser que cuando en el teatro salen

humos en una escena, pueden llevar propilenglicol y ha habido casos en los que una manera probablemente profesional, hay irritación, etc.

El trabajo de Vardavas et al. Chest. 2012; 141: 1400 -1406, tenía como Objetivo el determinar los efectos sobre la salud del uso de un E-cig durante los cinco minutos primeros de estar utilizándolo. El Método que utilizaron fue un estudio experimental con grupo control (30 fumadores sanos). Los Resultados que obtuvieron fueron un inmediato descenso de la fracción de óxido nítrico (FeNO), un incremento de la impedancia respiratoria, de la resistencia respiratoria (a 5, 10 y 20 Hz) y de la resistencia periférica de la vía aérea. En definitiva había una mayor resistencia en el momento de fumar de la vía aérea una menor “compliance”. Y eso también ocurría con el cigarrillo, pero también con el cigarrillo electrónico. Las Conclusiones a las que llegaron fueron que se ha observado que el uso de E-cig un efecto adverso fisiológico inmediato que es similar al observado con el consumo de cigarrillos de tabaco. Los efectos a largo plazo son desconocidos en el momento actual.

La **Glicerina**, también se utiliza como humectante, como transportador de sabores, también es segura según la FDA pero utilizada oralmente en muchos productos de consumo alimenticio habitualmente deglutidos. No se conoce muy bien qué efectos puede producir sobre la vía aérea.

Lindsay McCanley DO et al., publicaron en la Revista Chest 2012; 141 (4):1110 -1113 el trabajo *An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use*, en el que exponen que utilizando un cigarrillo electrónico se produjo una proteonosis alveolar, que tiene que ver con grasas, y la glicerina es una grasa, probablemente tuvo que ver algo en ese sentido.

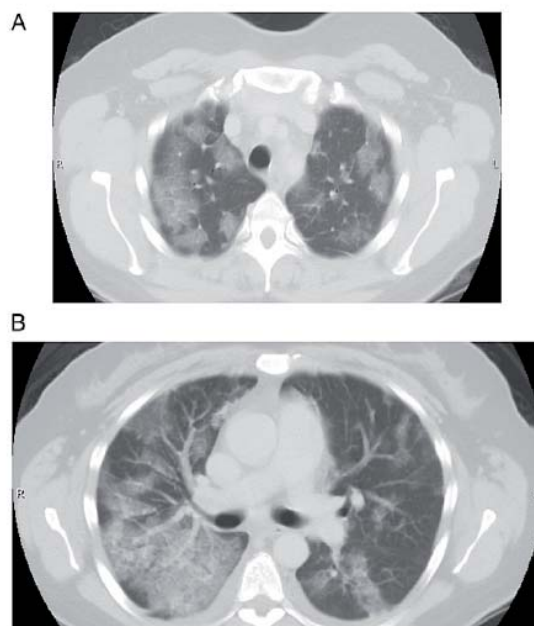
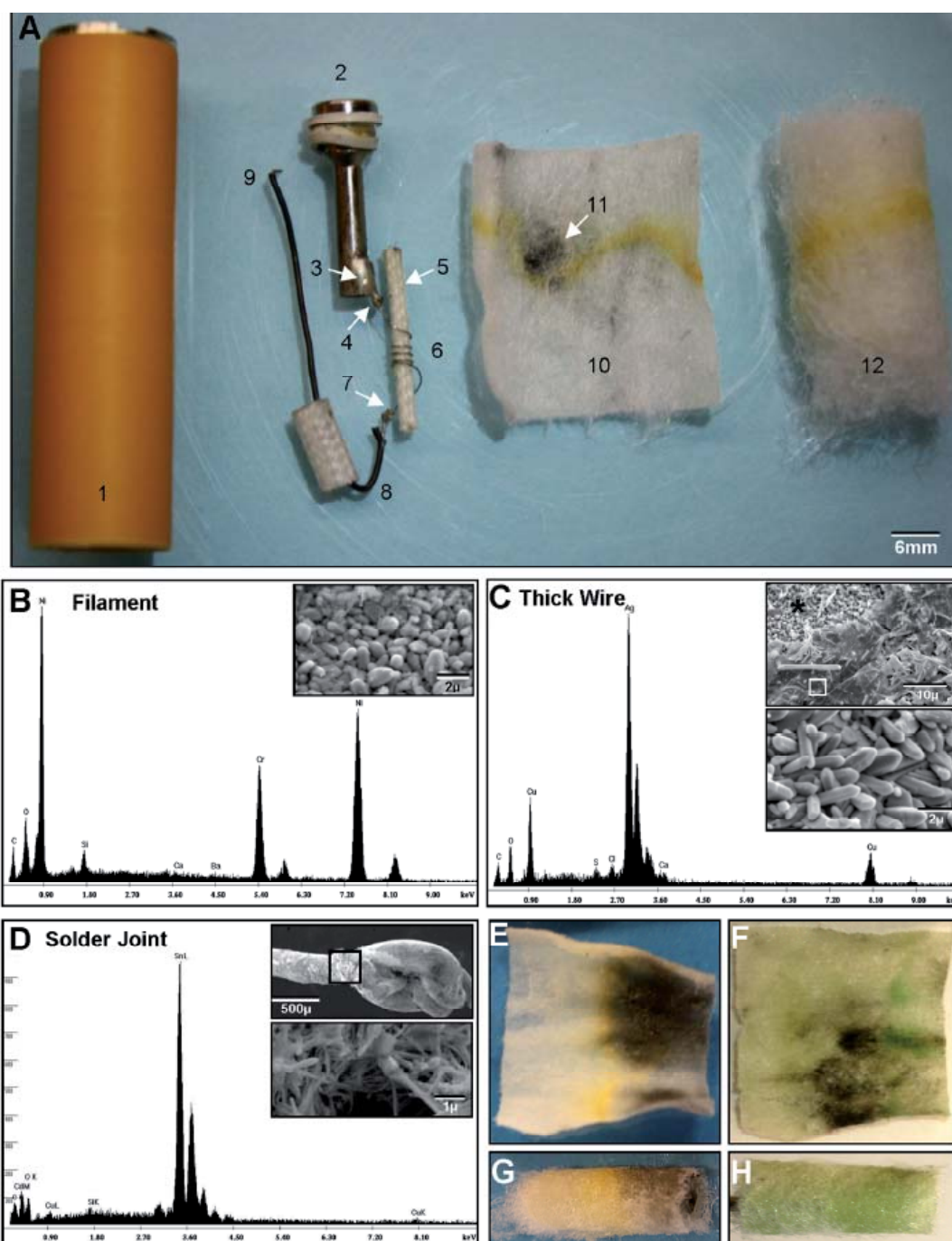


FIGURE 1. Representative CT images show the “crazy paving” pattern of patchy ground glass superimposed on interlobular septal thickening. A, Bilateral upper lobes. B, Bilateral lower lobes.

En el trabajo de Williams M, Villarreal A, Bozhilov, K, Lin S and Talbot, P. *Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol*, publicado en PLoS ONE 8 (3):e57987.doi:10.1371/journal.pone.0057987, refieren como dentro del cigarrillo electrónico existen diferentes tipos de metales dependiendo de cada marca de cigarrillo electrónico. Pudieron observar desmenuzando los cigarrillos electrónicos, como se observa en las imágenes siguientes, que analizaron muchas calidades de los cigarrillos dependiendo de cuales fueran, pues no eran las adecuadas, en cuanto a unión de las diferentes piezas, etc.



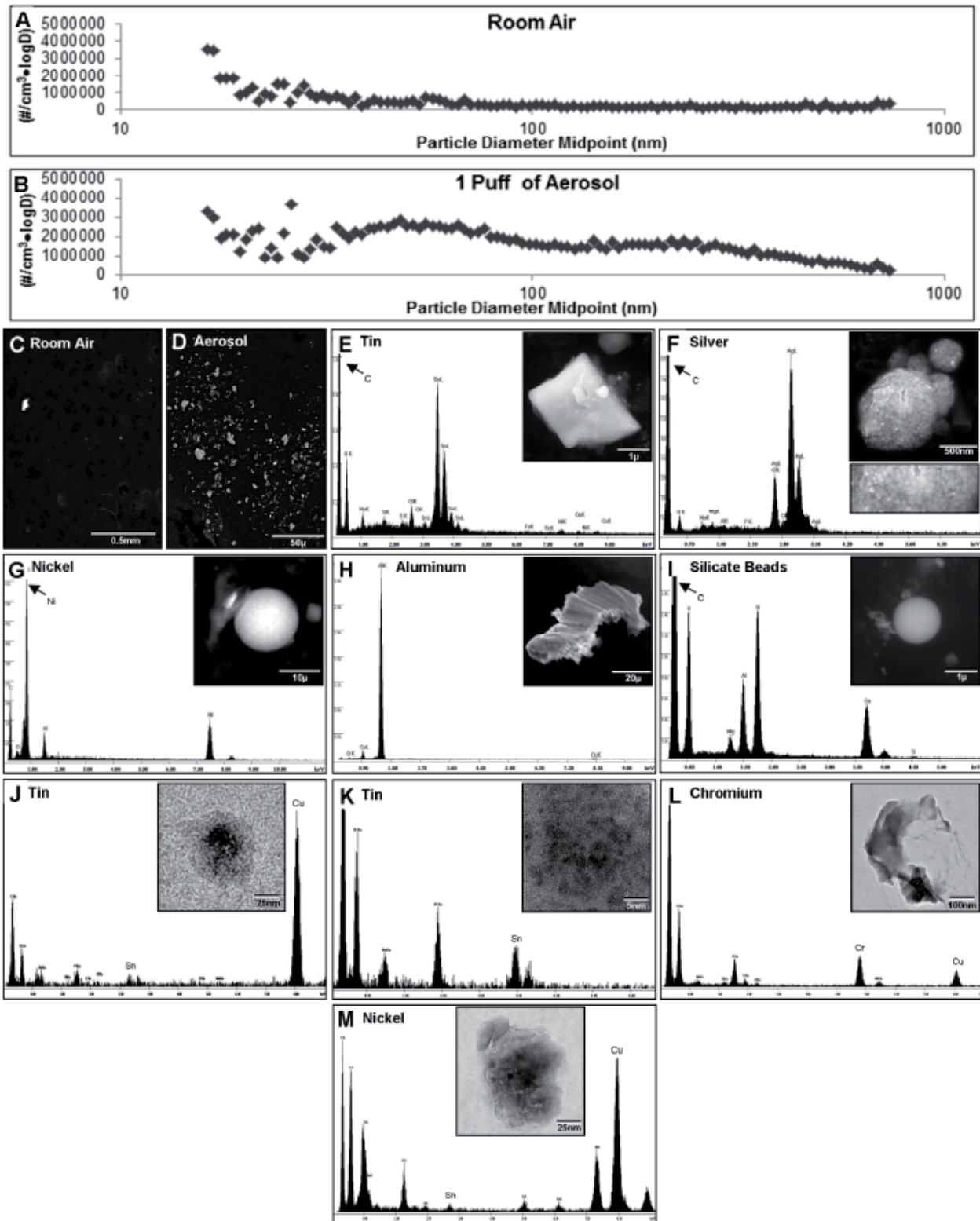


Figure 4. Particulate material in the aerosol: Size distribution of particles in room air (A) and in aerosol (B) is expressed of particles/(cm³*logD). The number of particles/cm³ with diameters between logD1 and logD2 is equal to the area under the curve logD1 and logD2. (C–D) Low magnification SEM micrographs of particles from room air (C) and aerosol (D) viewed in the backscatter mode spectra and SEM micrographs (inserts) of particles in aerosol. F (insert) shows aggregation of small silver particles. (J–M) EDS spectra (inserts) of tin (J–K), chromium (L), and nickel (M) nanoparticles in aerosol. doi:10.1371/journal.pone.0057987.g004

Demostraron que tanto en el humo que existía en el ambiente dónde estaban fumando como en el que se inhalaba o en el que “vapeaba” el que estaba utilizando el cigarrillo electrónico, se encontraron diferentes cantidades de metales y de silicatos resumían en la Tabla siguiente y que son: aluminio, calcio, hierro, cadmio, plomo. En fin, una gran cantidad de sustancias, que también el cigarrillo convencional tiene muchas de ellas, y que todas ellas van produciendo en la salud de las vías aéreas diferentes daños.

Table 1. Elemental abundance in EC aerosol and cigarettes and associated health effects.

Element	Aerosol $\mu\text{g}/10$ puffs	Smoke $\mu\text{g}/\text{cig}$ (~10 puffs)	Health Effects
Sodium	4.18	1.3 [40]	Inhalation may cause lung irritation, shortness of breath, bronchitis [41].
Boron	3.83		Inhalation exposure: acute respiratory and ocular irritation [42].
Silicon	2.24		Upper respiratory irritation, coughing, shortness of breath, bronchitis [43,44].
Calcium	1.03		Nose/throat irritation, coughing/wheezing [45].
Iron	0.52	0.042 [40]	Respiratory irritation, fume metal fever, siderosis, fibrosis [46].
Aluminum	0.394	0.22 [40]	Impaired lung function, asthma, and pulmonary fibrosis [47].
Potassium	0.292	70 [40]	May originate from silicate beads along with sodium, calcium, and magnesium.
Sulfur	0.221		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath, and bronchitis [48].
Copper	0.203	0.19 [40]	Respiratory irritation, coughing, sneezing, thoracic pain, runny nose and vineyard sprayer's lung [49].
Magnesium	0.066	0.070 [40]	Metal fume fever, respiratory irritation, tightness in chest, difficulty breathing [50].
Zinc	0.058	0.12–1.21 [40] 11.9 [51]	Metal fume fever, impaired pulmonary function, chest pain, coughing, dyspnea, shortness of breath [52].
Tin	0.037		Inorganic tin: pneumoconiosis (stannosis) and inflammation [53].
Lead	0.017	0.017–0.98 [40] 0.072 [54] 0.14 [51]	Can damage nervous system and kidneys [55]. Is a CA, RT, and RDT [56].
Barium	0.012		Benign pneumoconiosis [57].
Zirconium	0.007		Respiratory irritation [58].
Chromium	0.007	0.004–0.069 [40] 0.0002–0.5 [54] 0.0006–0.0025 [59]	Inhalation can cause respiratory irritation. Cr (VI) = carcinogen [60,61]. Is a CA, RT, and RDT [56].
Strontium	0.006		Stable: no harmful effects at levels typically found in environment; can cause anaphylactic reaction. Radioactive: leukemia, cardnogen [62].
Nickel	0.005	0.000073 [51] 0.0014–0.003 [59]	Chronic bronchitis, reduced lung function, lung inflammation, lung/nasal sinus cancer, and pulmonary fibrosis [63]. Is a CA and RT [56].
Manganese	0.002	0.003 [40]	Lung irritation, coughing, bronchitis, pneumonitis, reduction in lung function, and pneumonia [64].
Titanium	0.002		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath, and bronchitis [65].
Lithium ^a	0.008		Nose/throat/lung irritation, coughing, shortness of breath [66].

El **Etilenglicol**, según la FDA es una sustancia líquida incolora sintética que absorbe agua. No tiene olor, pero tiene un sabor dulce. Se usa para fabricar anticongelante y en soluciones para deshelar automóviles, aviones y embarcaciones. Entre los productos de consumo que tienen Etilenglicol están: Anticongelantes, líquido para frenos hidráulicos, tinturas usadas en almohadillas para estampar, bolígrafos y talleres de imprenta.

Es improbable que la ingestión de cantidades muy pequeñas de etilenglicol (por ejemplo, al llevarse las manos a la boca después de tocar anticongelante) afecten seriamente a la salud. La ingestión accidental o intencional de cantidades más altas de etilenglicol puede afectar seriamente la salud o causar la muerte.

Cuando el etilenglicol es degradado en el cuerpo, forma sustancias químicas que cristalizan, y los cristales pueden acumularse en los riñones y afectar la función del riñón. El etilenglicol también forma sustancias ácidas en el cuerpo, que pueden alterar el equilibrio ácido/base del cuerpo y afectar al sistema nervioso, los pulmones y el corazón.

El diagnóstico temprano seguido de tratamiento apropiado ha tenido éxito en personas que han ingerido cantidades altas de etilenglicol.

Es un producto que lo tienen en algunos casos los cigarrillos electrónicos y no sabemos qué efectos producirá inhalado a corto y a largo plazo.

Etter, JF, Zäther E and Svensson S., publicaron el artículo *Analysis of refill liquids for electronic cigarettes*, en la Revista *Addiction* 2013; Volume 108, Issue 9, pages 1671-1679. doi: 10.1111/add.12235, cuyo Objetivo era determinar los niveles de nicotina, los productos de degradación de la nicotina y otras impurezas en los recambios de los cigarrillos electrónicos. Observaron que los niveles de nicotina se correspondieron con los niveles indicados en las etiquetas del producto. Además encontraron otros productos derivados del tabaco como la anatabina o la anabasina y otros productos como Cis-N-oxide, Trans-N-Oxide y myosmina. Es decir, que no solamente en la etiqueta ponía lo que había, si no que había algunas cosas más que no constaban en la etiqueta.

Los cigarrillos electrónicos emiten al ambiente sustancias volátiles, que incluyen: Propilenglicol, saborizantes, nicotina, sustancias cancerígenas, silicatos y metales, sustancias con menos de 2,5 micras (PM 2,5), que es el tamaño ideal para llegar a los alveolos pulmonares algo que inhalamos. Estos productos son **Contaminantes de Espacios Cerrados**, que algún día se tendrá que hablar de ellos.

Pelegriño RM, Tinghino B, Mangiaracina G, et al. publicaron el trabajo *Electronic cigarettes: an evaluation of exposure to chemicals and fine particulate matter (PM)*, en la Revista *Ann Ig* 2012.24:279-288, en el que refieren que un cigarrillo de tabaco convencional con 0,8 miligramos de nicotina, a los tres minutos de su combustión hay grandes cantidades de esas sustancias contaminantes de menos de 2,5 micras. Pero también hay en menor cuantía cuando se utiliza el cigarrillo electrónico, como se puede observar en la siguiente Gráfica.

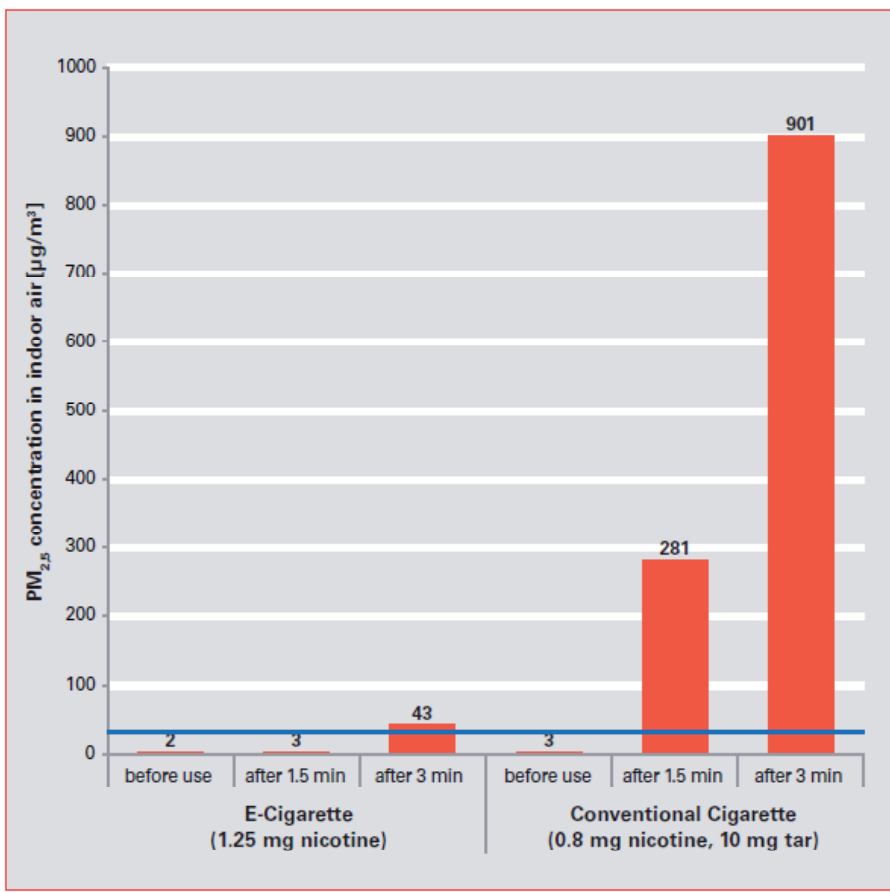
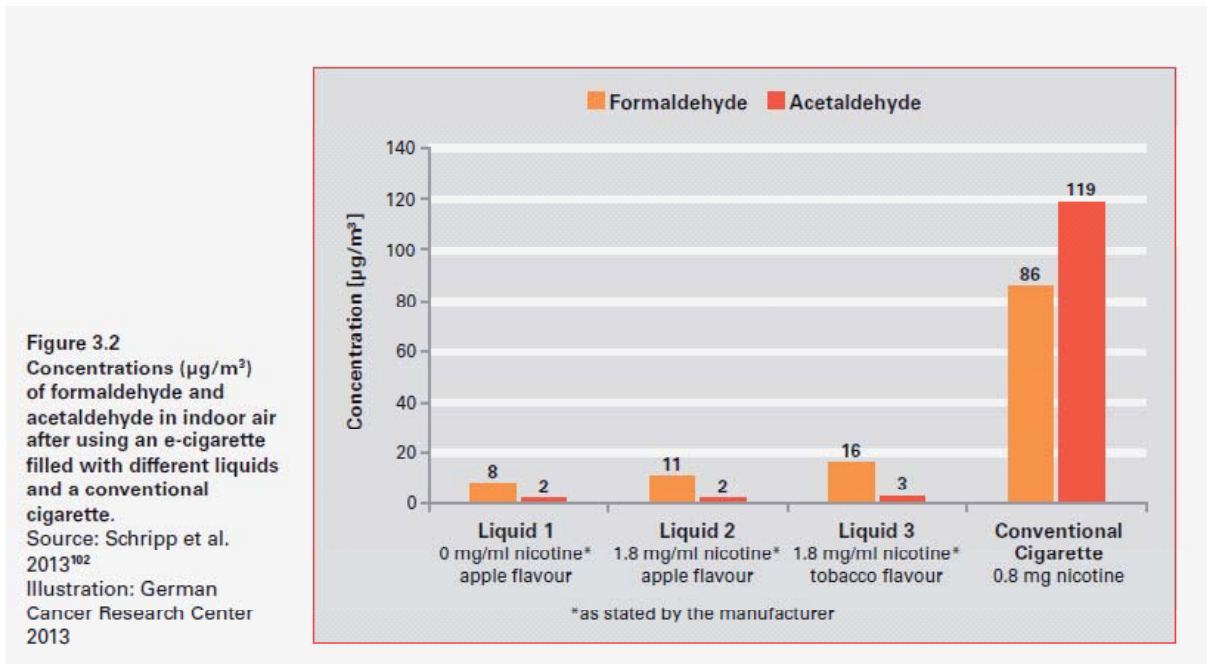


Figure 3.3
 Concentration of PM_{2.5} (µg/m³) in indoor air before and after of using an e-cigarette and a conventional cigarette. Blue line: WHO air quality guideline value for PM_{2.5} for short term exposure (24 hour mean).
 Source: Pellegrino et al. 2012⁹¹
 Illustration: German Cancer Research Center 2013

La mayoría de las sustancias en cuanto a contaminantes de espacios cerrados están en menor proporción que el aire contaminado por cigarrillos convencionales. El sodio, hierro, aluminio y níquel están en mayor proporción. El manganeso, cobre, magnesio, cromo y plomo están en igual proporción. El potasio y el zinc están en menor proporción. Hay que tener en cuenta que el níquel y el cromo son cancerígenos y hay sospechas de que el plomo también lo sea.

En la Gráfica siguiente extraída del trabajo de Schripp P et. al., podemos observar como el formaldehído y acetaldehído, que son sustancias cancerígenas, están a grandes dosis en el humo ambiente de un cigarrillo convencional y también están en tres marcas diferentes de cigarrillos electrónicos, pero en menos cantidad.



(102) Schripp T, Markewitz D, Uhde E & Salthammer T (2013) Does e-cigarette consumption cause passive vaping? *Indoor Air* 23: 25-31

Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP et al., realizaron el trabajo *Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function.*, publicado en *Inhal Toxicol.* 2013 Feb; 25(2):91-101, cuyo Objetivo era valorar el impacto agudo del cigarrillo electrónico, activa y pasivamente en la cotinina sérica y función comparado con el fumador activo y el pasivo, las personas que estaban alrededor. Como ustedes saben aproximadamente a las dos horas y media de haber fumado, la nicotina es eliminada de la sangre y se convierte en el hígado en un producto de degradación de la nicotina, que se llama cotinina, que en el hígado tiene una vida media de 36 horas y por eso se utiliza en los estudios de tabaquismo pasivo ese periodo de tiempo.

Obtuvieron los siguientes Resultados: Los E-Cig y los cigarrillos de tabaco generaban similares niveles de cotinina sérica tras consumo activo ($60,6 \pm 34,3$ vs $61,3 \pm 36,6$ ng/ml) y pasivo ($2,4 \pm 0,0$ vs $2,6 \pm 0,6$). Ni una corta sesión de E-cig fumado, ni de una hora de E-cig pasivo afectaban la función pulmonar. Si que la afectaba una corta sesión de cigarrillo de tabaco fumado, pero no la hora de tabaquismo pasivo.

¿Ayuda el E-Cig a dejar de fumar?

Ya que está aumentando el uso de los E-Cig habrá que conocer la opinión de los consumidores. Para ello, Etter JF & Bullen C, realizaron un trabajo titulado *Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy*, publicado en *Addiction* 2011,106:2017-2028, que eran los resultados de una encuesta realizada por Internet con 3.587 participantes de diferentes países. El

77% de ellos referían emplear E-cig para dejar de fumar y evitar recaer. Un 79% lo empleaban para reducir el craving al dejarlo. Un 67% lo utilizaban para reducir síntomas del Síndrome de Abstinencia.

Barbeau AM, Burda J and Siegel M, han publicado recientemente el trabajo *Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach*, en *Addict Sci Clin. Pract* 2013. 8:5, que son los resultados de una encuesta en un foro de fumadores de E-Cig. Las cinco razones que dieron para usarlos, fueron:

1. Imitas fumar
2. Mantienes el hábito y éste se convierte en un hobby o puede llegar a convertirse en un hobby.
3. Se comparten experiencias con personas que hacen lo mismo.
4. Puedes identificarte como un “vapeador”
5. Pasar a E-Cig te hace sentir como ex fumador

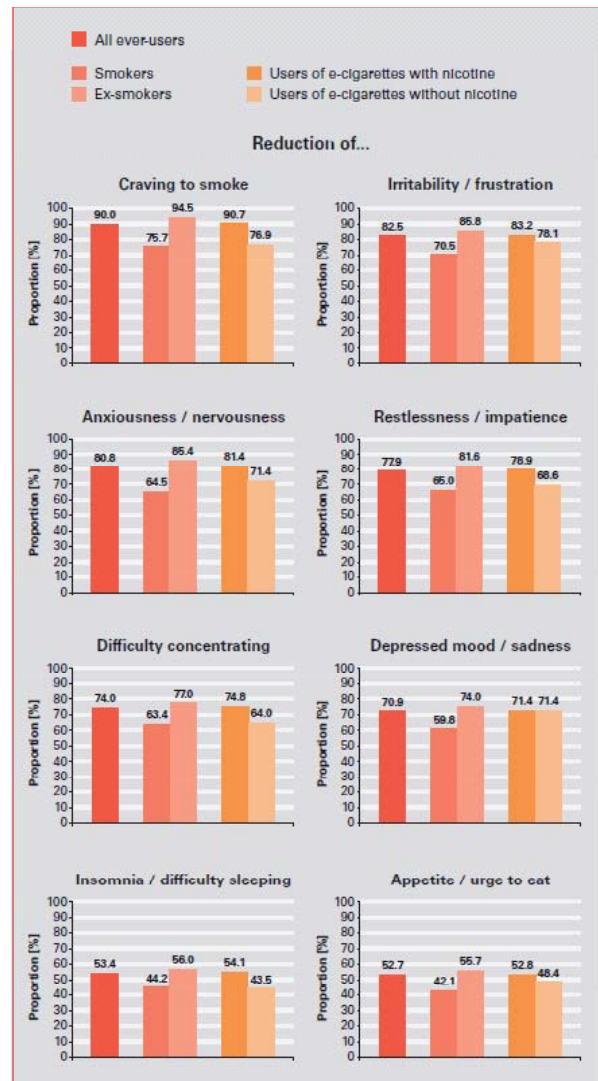
Pensaban que comparado con la terapia sustitutiva con nicotina (TSN), los E-Cig no tiene efectos adversos y creen que facilita dejar de fumar y es menos dañino.

¿Cuáles son los efectos de los E-Cig sobre el deseo de fumar y el Síndrome de Abstinencia?

Parece que sí que alivian algo, sobre todo los síntomas del síndrome de abstinencia, parece que en cierta medida puede ayudar a calmar ciertos efectos en el momento dado del deseo de fumar. Así, Dawkins et al. *Addict Behav.* 2012; 37: 970-3, concluyen que alivian a los veinte minutos el deseo de fumar y algunos síntomas del Síndrome de Abstinencia. Dawkins et al. *Addiction.* 2013. 108: 1115-25, exponen en este trabajo que el 70% refería que le reducía el deseo de fumar.

En el trabajo de Etter JF & Bullen C, *Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy*, publicado en *Addiction* 2011, 106:2017-2028, se destaca que hay algunos otros síntomas más del Síndrome de Abstinencia que también parece que podían ser aliviados no solo por el cigarrillo convencional y alguna terapia sustitutiva, sino también por el E-Cig, es decir, se podrían aliviar la irritabilidad, la ansiedad, nerviosismo, dificultad de concentración, etc.

Etter JF & Bullen C (2011) Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 106: 2017-2028



Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R. & Laugesen M, en su trabajo *Effect of an electronic nicotine delivery device (e cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial*, publicado en *Tob Control* 2010, 19: 98-103, observaron como disminuía el deseo de fumar. En la Gráfica siguiente tenemos en abscisas, el deseo de fumar 0, hacia abajo se disminuye el deseo de fumar y hacia arriba aumenta. Si vemos el cigarrillo convencional, disminuye mucho el deseo de fumar, el fumador se quita el “craving”, deseo vehemente de fumar y alivia su dependencia, y luego los E-Cig utilizados en este estudio, pues también aliviaban. El que más alivia es el E-Cig con 16 mg de nicotina, un cigarrillo convencional tiene hasta 3 mg de nicotina, 1 mg pone en el paquete, pero la Ley permite hasta 3 mg de nicotina por cigarrillo. Por lo tanto en cigarrillos electrónicos con 16 mg de nicotina, aliviaba también ese deseo de fumar.

También lo hacía el cigarrillo, llama la atención, que no tenía nicotina, probablemente unido a subjetividades y otros efectos que tiene la conducta de fumar en las personas.

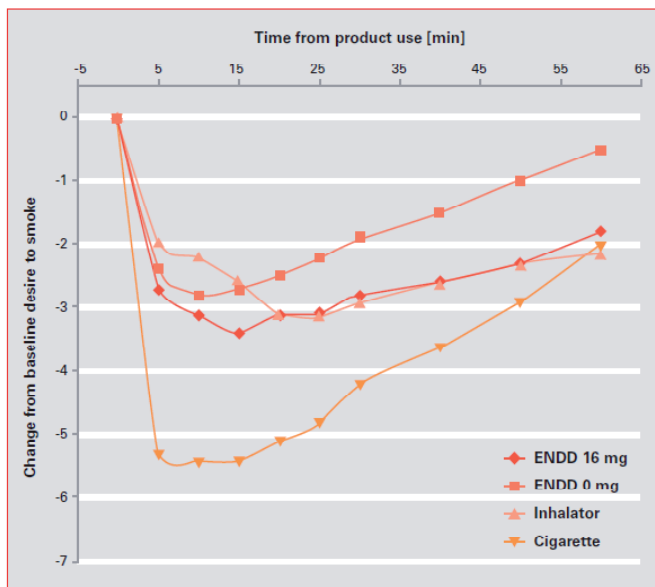


Figure 6.2
Suppression of desire to smoke resulting from electronic cigarettes with and without nicotine, nicotine inhaler and conventional cigarettes. Participants rated their desire to smoke on a scale from zero to ten.
Source: Bullen 2010¹⁰
Illustration: German Cancer Research Center 2013

En la fotografía siguiente vemos el inhalador bucal de nicotina, que se parece a un E-Cig, pero no es más que nicotina sin vapor. El usuario absorbe de una capsulita que tiene y atrae directamente la nicotina; ese inhalador sí que está demostrado que duplica las posibilidades de dejar de fumar. En España este inhalador no existe, hay en Suecia, Dinamarca y en otros países. Pero en el fondo el inhalador es un pipilla, como esas pipitas de mentol que utiliza la gente, para tener algo entre los labios y así dejar de fumar.



Aunque el E cigarrillo puede disminuir el deseo de fumar y el síndrome de abstinencia, todavía la evidencia es insuficiente para decir que logra mantener la abstinencia eficazmente. No existe ningún trabajo con un diseño

metodológicamente adecuado que nos diga que el E-Cig es eficaz para ayudar a la cesación del tabaco, en el momento actual, a lo mejor, dentro de unos años, lo hay, pero ahora mismo no podemos decir que exista, que haya evidencia de que ayude en ese sentido en el tiempo. Otra cosa es que te alivie en un momento dado una serie de síntomas, pero otra cosa es que los puedas mantener en el tiempo. Por tanto, hacen falta trabajos aleatorizados, doble ciego, comparados con placebo, etc. Este tipo de trabajos van a ir saliendo poco a poco. Hasta hace tres o cuatro años no había prácticamente trabajos sobre estos temas, han empezado a conocer ahora y seguramente se publicaran más en el futuro. En Australia se está haciendo uno estudio multicéntrico, aleatorizado, muy importante, y probablemente nos de los resultados en un futuro próximo.

¿Y por qué los trabajos que hasta ahora tenemos, no pueden ser reconocidos científicamente como válidos o no son en muchos casos independientes?

Realizaremos algún comentario sobre los siguientes trabajos, sin profundizar en su rigor científico e independencia:

- Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D & Russo C. *Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study.* BMC Public Health. 2011.11:786.

Uno de los autores firmantes trabaja para una compañía que fabrica cigarrillos electrónicos. En el trabajo se emplean, para las conclusiones datos parciales, no dan todos los datos, no tienen en cuenta los que se cayeron del trabajo por diferentes razones, con lo cual los resultados se maximizan o se sobreestiman,

- Caponnetto P, Campagna D, Cibella, F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C & Polosa R. *Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study.* PLOS ONE. June 24, 2013. DOI 10.1371.

Dicen que 300 de los participantes en el estudio, no quieren dejar el E-Cig.

Son el mismo grupo investigador que la anterior publicación.

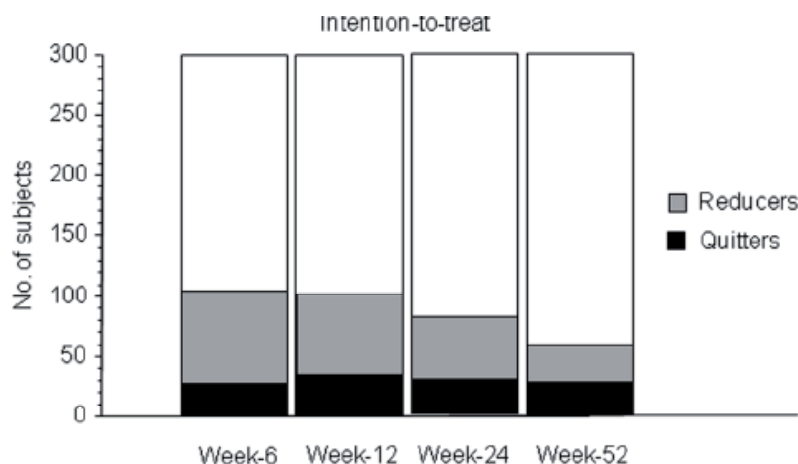


Figure 6. Time-course (at Week-6, -12, -24, and -52) of changes in the number of reducers and quitters in the ECLAT study (intention-to-treat analysis; all three study groups combined together).

Otro de los temas de controversia es ¿Dónde están seleccionados los pacientes de esos trabajos?

- Etter JF & Bullen C. *Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy*, *Addiction* 2011,106:2017-2028.
- Etter, JF. *Electronic cigarettes: a survey of users*. *BMC Public Health*. 2010, 10:231.
- Foulds J, Veldheer S & Berg A. *Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives*. *Int J Clin Pract* 65: 1037-1042.

La mayoría de los participantes en estos tres trabajos usan el cigarrillo electrónico para dejar de fumar, entre el 70 y el 90% percibe que le ayuda.

Pero estos participantes en el estudio fueron reclutados en páginas web de venta de cigarrillos electrónicos o en una reunión de consumidores de E-Cig, por lo que no se puede excluir que haya un exceso de entusiasmo en su participación en el estudio, existiendo por tanto una sobrestimación de los resultados.

- Dawkins L, Turner J, Roberts A & Soar K. *Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users*. *Addiction*. 2013 Jun; 108(6):1115-1125.

Este trabajo es una encuesta realizada “on line”, donde los participantes fueron reclutados en una conocida web de venta de cigarrillos electrónicos, por lo que puede que tuvieran un exceso de entusiasmo de participar en la misma y por lo tanto los resultados podrían ser sobreestimados. Los Resultados obtenidos son elocuentes: El 74% de los participantes reconocía no fumar cigarrillos desde hacía semanas o meses desde que empezaron con el E-Cig. El 14% de los participantes redujo el consumo de cigarrillos, pero con el E-Cig en más tiempo que con TSN.

- Siegel MB, Tanwar KL & Wood KS. *Electronic cigarettes as a smoking-cessation tool. Results from an online survey.* Am J Prev Med. 2011,40:472-475.

Este es un trabajo en el que realizaron una encuesta a compradores por primera vez de E-Cig. El 66,8% reducía el consumo, de ellos un 48,8% dejaron de fumar de forma temporal y un 31% estaban abstinentes a los 6 meses, la mayoría siguió con E-Cig.

Pero no se puede excluir que los que dejaron de fumar rellenaran todo el cuestionario, los otros no. Aquí por tanto hay un sesgo de reclutamiento de personas para participar en la encuesta.

Bullen et al. *BMC Public Health* 2013, **13**:210
<http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/210>



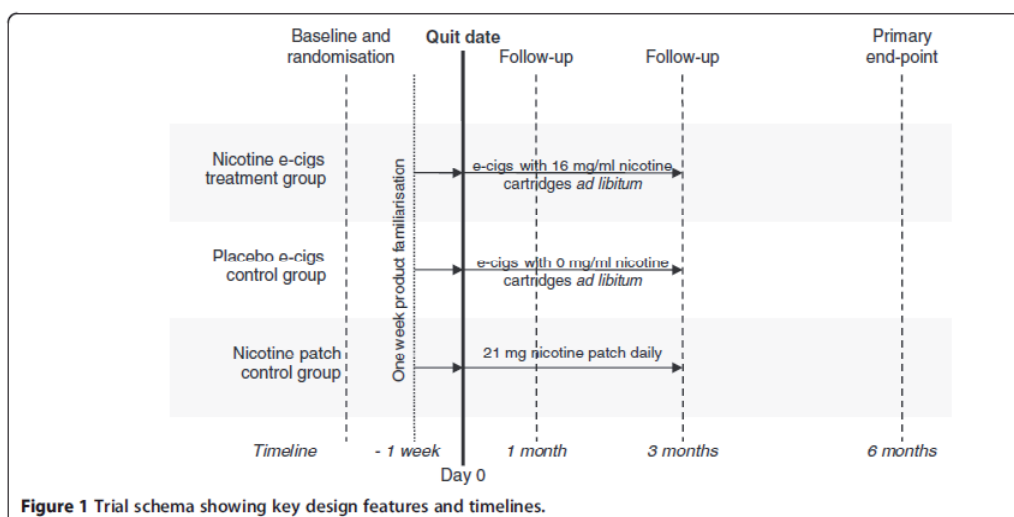
STUDY PROTOCOL

Open Access

Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation

Chris Bullen^{1*}, Jonathan Williman², Colin Howe¹, Murray Laugesen³, Hayden McRobbie⁴, Varsha Parag¹ and Natalie Walker¹

Este protocolo de investigación es probablemente el que más se ha acercado a un trabajo riguroso con una metodología aceptable. Fue publicado en la revista BMC Public Health que acepta diseños de trabajo científicos. La Gráfica siguiente es el diseño del trabajo. Tenían un grupo de personas al que les daban 21 mg de nicotina en parche, a otras personas les daban un cigarrillo electrónico que no tenía nicotina y a otro grupo les daban un cigarrillo electrónico que tenía 16 mg de nicotina,



Este grupo de investigadores publicó en la revista Lancet el trabajo que les reseño más adelante y del que solo he podido leer el Resumen. Lo presentaron en el Congreso de la “European Respiratory Society”, celebrado en Barcelona este mes de Septiembre.

Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, Walker N. *Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial*. Lancet. 2013 Sep 9. pii: S0140-6736(13)61842-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.

Seleccionaron 657 personas para hacer el estudio, 289 de ellos aleatorizados a utilizar cigarrillo electrónico, 295 con parche de nicotina y 73 con cigarrillos electrónicos placebo. Además aplicaron una terapia conductual de baja intensidad para magnificar el efecto principalmente de lo anterior, e hicieron un análisis con la intención de tratar y verificar la abstinencia a los seis meses.

Sus resultados fueron que el 7,3% de los que usaba cigarrillos electrónicos con nicotina dejaban de fumar, frente al 5,8% de los que usaron parches y frente al 4,1% de los que utilizaron E-Cin placebo.

Concluyendo que los E-Cig con y sin nicotina fueron efectivos de forma modesta para ayuda a dejar de fumar, con similares logros de abstinencia que los parches con escasos efectos adversos. Reconociendo que son necesarios más trabajos de investigación.

Podemos decir que comparar parches de nicotina con el cigarrillo no es adecuado, hay que utilizar un dispositivo que te entregue nicotina de forma rápida, como puede serlo el E-Cig, por lo tanto habría que haberlo comparado o con chicles o con inhalador bucal de nicotina, pero no con el parche, porque el parche te mantiene unos niveles constantes de nicotina en sangre durante 24 horas, pero no te da el pico de nicotina que necesitas para evitar el “craving”, el deseo vehemente de fumar.

Como los autores mismos reconocen el trabajo no tiene suficiente potencia estadística para decir que el parche fue mejor o peor que los E-Cig, o que los E-Cig son superiores.

Regulación

Los E-Cig no están regulados prácticamente en ningún país. En Canadá y en Australia están prohibidos por ley. Para ir clarificando la situación de los E-Cig se deben abordar diferentes aspectos como:

- Deben Clasificarlos: Para saber qué tipo de producto es. Si es un Producto Medicinal, como dispositivo médico; un producto de consumo, un producto del tabaco, un alimento, etc.
- Requieren una regulación internacional, en los diferentes foros internacionales debería los países ponerse de acuerdo. Ahora se está negociando la nueva

Directiva Europea sobre el Tabaco, debería tratarse este tema y decir algo sobre los E-Cig.

- Se debe investigar más sobre la seguridad del producto: Aportar evidencia científica en los trabajos como demanda la OMS. Por ejemplo evidencia de que productos contiene el E-Cig exactamente, conocer su seguridad o su repercusión en la salud de la personas, etc.
- Regular el uso en lugares de general concurrencia tanto públicos como privados, en locales cerrados, en medios de transporte, etc.
- Tomar medidas de protección de la juventud, ya que como producto medicinal estaría prohibida su venta. También a las personas dependientes, enfermos con patologías respiratorias, etc.
- Regular su publicidad como se ha hecho con el tabaco.

Conclusiones

1. No podemos considerar a los E-Cig en el momento actual como seguros.
2. No existe una información adecuada sobre su seguridad y algunas marcas aportan información insuficiente y parcial sobre los líquidos que contienen.
3. El líquido contiene ingredientes que pueden irritar las mucosas respiratorias, favorecer reacciones alérgicas y en el tiempo ser perjudiciales para la salud de las personas.
4. El aerosol de algunos líquidos contiene formaldehído, acetaldehído, acroleínas, dietilenglicol, níquel, cromo y plomo.
5. Los efectos adversos sobre terceras personas expuestas en ambientes cerrados no se pueden excluir, pues los E-Cig emiten partículas finas y ultrafinas de sustancias inhalables
6. Los E-Cig son usados predominantemente por fumadores que tienen idea de dejar de fumar y por ex fumadores, como una alternativa al consumo de tabaco y como ayuda para dejar de fumar.
7. Pocos no fumadores utilizan el E-Cig.
8. Los E-Cig por su contenido en nicotina reducen el deseo de fumar (craving) y síntomas del Síndrome de Abstinencia.
9. Algunos fumadores reducen el consumo o dejan de fumar al usar E-Cig
10. La eficacia de los E-Cig como ayuda para dejar de fumar todavía no ha sido probada
11. En cuanto a la regulación debemos conocer más sobre la calidad, ingredientes, efectos sobre la salud y su eficacia para ayudar a dejar de fumar
12. Deben ser regulados como productos medicinales, no deben ser dispensados a niños y jóvenes.
13. No existe una ley que proteja en los espacios cerrados a los no consumidores de E-Cig.

Muchas gracias por vuestra asistencia y por escucharme con tanta atención.

BIBLIOGRAFÍA

Barbeau AM, Burda J & Siegel M. Perceived efficacy of e-cigarettes versus nicotine replacement therapy among successful e-cigarette users: a qualitative approach, *Addict Sci Clin. Pract* 2013. 8:5.

Bullen C, McRobbie H, Thornley S, Glover M, Lin R & Laugesen M. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on desire to smoke and withdrawal, user preferences and nicotine delivery: randomised cross-over trial. *Tob Control* 2010, 19: 98-103.

Bullen C, Williman J, Howe C et al. Study protocol for a randomised controlled trial of electronic cigarettes versus nicotine patch for smoking cessation. *BMC Public Health* 2013,13:210.

Caponnetto P, Campagna D, Cibella, F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C & Polosa R. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLOS ONE*. June 24, 2013. DOI 10.1371.

Carrera MR, Ashley JA, Hoffman TZ, Isomura S et al. Investigations using immunization to attenuate the psychoactive effects of nicotine. *Bioorg Med Chem* 2004;12:563-570.

Cerny, EH & Cerny T. Vaccines against nicotine. *Human Vaccines* April 2009. 5:4, 200-205; April 2009

Chen X et al. High immunogenicity of nicotine vaccines obtained by intradermal delivery with safe adjuvants. *Vaccine* 31. 2012. 150-154.

Choi H, Wang L, Lin X et al. Fetal window of vulnerability to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on proportional intrauterine growth restriction. *PLoS ONE* 01/2012; 7(4):e35464

Choi H, Schmidbauer, N, Sundell S et al. Common household chemicals and the allergy risks in pre-school age children. *PLoS ONE* 01/2010; 5(10):e13423. · 3.73 Impact Factor

Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT). www.cnpt.es

Cornuz, J. et al. A vaccine against nicotine for smoking cessation: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 3, e2547. 2008.

Dawkins L, Turner J, Roberts A & Soar K. Vaping' profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users. *Addiction*. 2013 Jun; 108(6):1115-1125.

Dawkins L, Turner J, Hasna S, Soar K et al. The electronic-cigarette: effects on desire to smoke, withdrawal symptoms and cognition. *Addict Behav* 2012;37:970-3.

De Villiers S. et al. Active immunization against nicotine alters the distribution of nicotine but not the metabolism to cotinine in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 299-304.

Etter, JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health*. 2010, 10:231.

Etter JF & Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy, *Addiction* 2011,106:2017-2028.

Etter, JF, Zäther E & Svensson S. Analysis of refill liquids for electronic cigarettes, *Addiction* 2013; Volume 108, Issue 9, pages 1671 -1679. doi: 10.1111/add.12235.

Fahim REF, Kessler PD & Kalnik MW. Therapeutic vaccines against tobacco addiction. *Expert Review of Vaccines*. March 2013, Vol. 12, No. 3, Pages 333 - 342, DOI 10.1586/erv.13.13.

Flouris AD, Chorti MS, Poulianiti KP et al. Acute impact of active and passive electronic cigarette smoking on serum cotinine and lung function. *Inhal Toxicol*. 2013 Feb;25(2):91-101.

Foulds J, Veldheer S & Berg A. Electronic cigarettes (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 65: 1037-1042.

German Cancer Research Center (Ed.) *Electronic Cigarettes – An Overview* Heidelberg, 2013.

<http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>

Goniewicz ML, Kuma T, Gawron M, Knysak J & Kosmider L. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2013 Jan;15(1):158-166.

Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D & Cornuz J. Vacunas de nicotina para el abandono del hábito de fumar. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 11. Art. No.: CD007072. DOI: 10.1002/14651858.CD007072.

Hatsukami DK, Rennard S, Jorenby D et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(5): 456-67

Hatsukami DK, Jorenby, DE, Gonzales D et al. Immunogenicity and Smoking-Cessation Outcomes for a Novel Nicotine Immunotherapeutic. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011. 89 3, 392-399. doi:10.1038/clpt.2010.317.

Hieda Y et al. Active Immunization Alters the Plasma Nicotine Concentration in Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* December 1, 1997 vol. 283 no. 3 1076-1081.

Hieda Y et al. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *International Journal of Immunopharmacology.* Volume 22, Issue 10, October 2000, Pages 809-819.

Hoogsteder PHJ, Kotz D, van Spiegel P et al. The efficacy and safety of a nicotine conjugate vaccine (NicVAX) or placebo co-administered with varenicline (Champix) for smoking cessation: study protocol of a phase IIb, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Public Health* 2012,12:1052.

LeSage et al. *AAPS Journal* 2006; 8: E65 – E75. <http://www.aapsj.org>.

Lindblom, N et al. Active immunisation against nicotine blocks the reward facilitating effects of nicotine and partially prevents nicotine withdrawal in the rat as measured by dopamine output in the nucleus accumbens, brain reward thresholds and somatic signs. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* November 2005, Volume 372, Issue 3, pp 182-194.

Lindsay McCanley DO et al. An Unexpected Consequence of Electronic Cigarette Use. *Chest* 2012;141(4):1110 -1113.

Long W. *Wall Street Journal.* Ener 2009.

Malin DH. Nicotine dependence: Studies with a laboratory model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* Volume 70, Issue 4, December 2001, Pages 551- 559

Malin DH et al. Passive immunization against nicotine attenuates nicotine discrimination. *Life Sci* 2002. 70: 2793–2798.

Malin DH, Moon WD, Goyarzu P et al. Passive immunization against nicotine attenuates somatic nicotine withdrawal syndrome in the rat. *Nicotine Tob Res.* 2010. 12 (4): 438-444.

Maurer et al. A therapeutic vaccine for nicotine dependence: preclinical efficacy, and phase I safety and immunogenicity. *Eur J Immunol.* 2005; 35: 7. 2031- 2040

Moline et al. 2000).

Keyler DE, Hieda Y, St Peter J, Pentel PR. Altered disposition of repeated nicotine doses in rats immunized against nicotine. *Nicotine Tob Res* 1999;1:241–249.

Keyler DE, Roiko SA, Benlhabib E, et al. Monoclonal nicotine-specific antibodies reduce nicotine distribution to brain in rats: dose- and affinity-response relationships. *Drug Metab Dispos* 2005, 33:1056-1061.

Pentel PR et al. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;65:191-198.

Pentel P. & Malin D. A Vaccine for Nicotine Dependence: Targeting the Drug Rather than the Brain. *Respiration* 2002;69:193-197.

Perkins et al. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163: 194

Pittet L et al. *J Immunol.* 2012; 188: 75. 11.

Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D & Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011.11:786.

Pravetoni et al. Vaccination against nicotine alters the distribution of nicotine delivered via cigarette smoke inhalation to rats. *Biochemical Pharmacology* Volume 81, Issue 9, 1 May 2011, 1164–1170.

Raupach T et al. Nicotine Vaccines to Assist with Smoking Cessation. *Drugs.* 2012; 72: e1- e16.

Roiko SA, Harris AC, et al. Passive immunization with a nicotine-specific monoclonal antibody decreases brain nicotine levels but does not precipitate withdrawal in nicotine-dependent rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009. 93 (2): 105-111.

Satoskar et al. Tissue-dependent effects of immunization with a nicotine conjugate vaccine on the distribution of nicotine in rats. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 957-970.

Siegel MB, Tanwar KL & Wood KS. Electronic cigarettes as a smoking-cessation tool. Results from an online survey. *Am J Prev Med.* 2011,40:472-475.

Tonstad et al. *Nicotine Tob Research.* 2013; 15: 1492-51.

Tuncok Y, Hieda Y, Keyler DE, et al Vaccines, drug abuse, immunotherapy, preclinical testing, clinical testing. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001; 9:228-234.

Wagena EJ et al. *Nicotine Tob Res.* 2008; 10: 213 – 8

Wieslander G, Norback D & Lindgren T. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. *Occup Environ Med.* 2001 October; 58(10): 649–655.

Williams M, Villarreal A, Bozhilov, K, Lin S and Talbot, P. Metal and Silicate Particles Including Nanoparticles Are Present in Electronic Cigarette Cartomizer Fluid and Aerosol. *PLoS ONE* 8 (3):e57987.

DEBATE

Moderadores: **Dr. D. Francisco J. Bueno Cañigral**
Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent

Preguntas: Los asistentes

Respuestas: **Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive**

Muchas gracias Dr. de Granda, por la extraordinaria exposición realizada de los dos temas motivo de este VI Debate sobre Drogodependencias, por su documentada, actual e interesante disertación que tiene un gran interés sanitario, social, administrativo, investigador, etc.

Una vez hecha la exposición, pasamos al Debate propiamente dicho donde ustedes profesionales de ciencias de la salud y ciencias de la educación, tienen la palabra. Les ruego que levanten la mano, se identifiquen por el nombre y el lugar de trabajo y hagan la pregunta al ponente, sus aportaciones, opiniones o consideraciones sobre los temas tratados.

¿Quién realiza la primera intervención, sobre la vacuna o sobre el cigarrillo electrónico?

Buenas tardes, soy Ernesto Llosa, gerente de una empresa de cigarrillos electrónicos, y una cosa que no me ha quedado clara es en el tema de los metales que aparecen en los cigarros electrónicos, si eso se asocia al dispositivo o es parte de las soluciones que se vaporizan?

De las dos partes, tanto del líquido que luego se vaporiza, como de materiales que se utilizan para acolcharlo, para eso que hemos visto que estaba desplegado y sucio. Debe ser que por ahí pasa el vapor, de ahí también surgen silicatos, y algunos otros metales.

Soy Ricardo Pérez, trabajo en el Plan Municipal de Drogodependencias del Ayuntamiento de Valencia y el tema del tabaco lo trabajo desde hace tiempo. He sido siempre partidario de cualquier terapia, innovación y también programas de apoyo para dejar de fumar, pero ante la pregunta del título del Debate, tenía una gran duda, y ahora aún más dudas después

de la intervención del conferenciante. Por lo que he leído intentando saber de dónde viene el aparato, básicamente todos están producido en China, todos están con licencia de exportación y el primer fabricante en Europa, parece ser que va a ser en la ciudad de Linares (España), entonces yo si que pediría a las autoridades sanitarias, porque sabemos cómo trabajan los Chinos, estamos ante un aparato electrónico, y todos los aparatos electrónicos de la Comunidad Europea tienen que tener el sello de calidad de la CE, los juguetes también, que para la venta por lo menos en el territorio europeo se exigiera controles de calidad: qué tipo de plástico, pegamento, metal, etc. se utilizan o utilizarán, porque no hay que olvidar, que sí, que te dicen que hay un líquido, que hay otros componentes, que hay tal o cual cosa, pero que también hay una batería electrónica, que hay un proceso de combustión, etc. En los papeles del tabaco hay unos productos que, después de la combustión del tabaco generan otros productos que muchos de ellos son cancerígenos. Que es lo que pasa con la combustión de estos productos, el principal elemento es el propilenglicol, que se metaboliza como ácido láctico, que puede que aumente la glucosa y puede interferir en la diabetes, etc.

Quiero decir, que hay toda una serie de componentes que pueden producir daños pulmonares. Me ha quedado la gran duda, siendo partidario de las terapias antitabaco ¿El E-Cig es útil para algo? ¿Qué riesgos tiene? Porque hay dos frases que estamos utilizando todo el rato que son una gran trampa, *“no hay evidencias para”*; pues como no hay evidencias podemos hacer lo que sea, y otra es *“ayuda a dejar de fumar”*. Siempre digo que la pipeta de mentol de toda la vida también ayuda a dejar de fumar, entonces ante el E.Cig me quedo con muchas dudas, porque ¿quién va a poner mayor exigencia en el nivel de calidad del producto?,

Has planteado varios temas que voy a abordar por partes, uno tras otro, y si se me olvida alguno, por favor Ricardo, lo recuerdas.

Totalmente de acuerdo con lo que dices, lo que he expuesto no me lo he inventado yo, sino que está basado en la literatura científica. Al principio he comentado el excelente trabajo de la Sociedad Alemana de Oncología, que han hecho una revisión muy importante sobre este tema, que os aconsejo que leáis. El problema que tenemos es que todo lo referente al E-Cig, no está regulado en ningún sitio, ningún aspecto de los que comentas. Los productos vienen de China nayaritamente, otros vienen de Italia, pero muchas cosas no se conocen, como he expuesto anteriormente.

Por supuesto que hay que regular todo este tema, hay que empezar por ahí, para saber realmente que son y contienen. En la actualidad, esto es como en su día fueron los cigarrillos de hierbas que vendían en las farmacias y que luego se prohibieron. Falta tiempo para regular, investigar y controlar, aunque el E-Cig

lleve diez años en el mercado, pero hasta hace muy poco no había llegado a España, y las autoridades tendrán que decir algo al respecto.

Por lo tanto en primer lugar regularlos, desde todos los puntos de vista, como hemos expuesto al final, si lo regulas como un producto sanitario que ayude a dejar de fumar, pues probablemente necesite unos controles mucho mayores en muchos puntos de los que dice el Convenio Marco de la OMS para la regulación del consumo de tabaco, y probablemente nos acercaremos más a esa vía. España es uno de los 152 países que han firmado ese Convenio.

En cuanto a los productos que llevan dentro, pues a lo peor llevan más todavía, no lo sabemos con certeza. Los que se han estudiado son estos que he dicho y llevan los productos que he comentado, que además se repiten en los diferentes trabajos que he podido leer. Igual sucede con su funcionamiento, con ese vapor concentrado que produce, etc., no sabemos en un futuro lo que puede llegar a producir. Hoy no existe evidencia de sus acciones, tenemos que ir haciéndola, tenemos que investigar. Probablemente habría que regularlos antes para saber que estudiamos y poder conseguir esa evidencia científica con mayor seguridad.

No sé si tendrá más productos dentro el E-Cig, probablemente sí o no; pero los que conocemos que están ya son bastante serios en muchos casos. Por supuesto, siempre en menor cantidad de los que tienen los cigarrillos convencionales, eso también es verdad.

La evidencia científica, se va fabricando, haciendo trabajos que cuestan mucho dinero, multicéntricos y comparando con placebo, en el sentido de decir, si doy esto, pasa esto, y si no lo doy, pasa esto otro. Es un árbol de decisión al final de toda la problemática. En uno de los trabajos que comentaba yo, se dice que el grupo que utilizó el parche de nicotina, quería utilizar el E-Cig, porque en el fondo les habían invitado a que iban a entrar en un trabajo con cigarrillo electrónico, y por tanto, muchos de los que estaban en el grupo de los parches, dejaron de utilizar los parches y se fueron del trabajo. Por eso, ellos dicen que la potencia estadística no es la suficiente, bueno, pues en ese sentido, es verdad que no había evidencia. Es igual que cuando empezaron a utilizarse los chicles de nicotina, pues no había trabajos, pero poco a poco, se ha ido realizando y la actualidad hay más de 150 trabajos metodológicamente serios sobre los parches de nicotina. Hace falta tiempo, para investigar.

Tenía una pregunta por concentración de sustancias tóxicas en cigarros clásicos y cigarros electrónicos y parece bastante claro, que puestos a continuar administrándose nicotina, no cómo terapia para dejar de fumar, para dejar la nicotina, puestos a continuar, ¿sale bastante menos perjudicial el cigarro electrónico? (Ernesto Llosa).

Por concentraciones, puede ser que sí, lo que pasa que hay sustancias de las que tiene el cigarrillo electrónico que no tiene el cigarro convencional como

son propilenglicol y glicerina. No sabemos el efecto directo de esas sustancias en la vía aérea, a través de la inhalación. (pero cancerígenos no son) esas no (el humo del cigarrillo produce una serie de sustancias cancerígenas que muchos prefieren inhalar o prefieren meterse en la boca propilenglicol y glicerina vegetal).

Yo prefiero no meterme ninguna sustancia perjudicial, que sería lo ideal para todos. Por eso es tan importante el control de calidad de los E-Cig y su investigación. En el cigarrillo convencional hace ya bastantes años se decía que había 23 sustancias cancerígenas, luego se subieron a 46, y ahora se conocen 73. En los cigarrillos electrónicos lo que se sabe ahora es lo que he comentado sobre sus sustancias tóxicas, probablemente en el futuro se sepa más y tengan más sustancias tóxicas. En cuanto a estas 73 sustancias se ha publicado mucho sobre su toxicidad. ¿Ya veremos cuantas sustancias tóxicas se llegan a conocer del E-Cig?

Y tampoco termino de entender cuando dice “y otras sustancia que hay en el cigarrillo electrónico”. (Ernesto Llosa).

Que pude haberlas, hay más investigación cada día, y a lo mejor nos dice que hay más. En una primera tabla habían más sustancias de las que yo he comentado, porque ahí eran solo cinco tipos de cigarrillos electrónicos los estudiados, pero hay muchos más tipos y marcas de E-Cig, y sólo se han estudiado unas cuantas, no se han analizado todas.

Es como cuando analizas el cigarrillo de liar, la gente compra el cigarrillo de liar porque es más barato y porque tiene como una aureola de que es más natural; cuando la realidad es que tiene más aditivos que el cigarrillo convencional, más cantidad de nicotina y más cantidad de alquitrán.

Las sustancias que están dentro del líquido y la vaporización del cigarrillo electrónico que se conoce en el momento actual son esas que yo he explicado, utilizando como fuente los trabajos que hay disponibles. No sabemos en el futuro si se estudiarán otras marcas más, porque hay muchas, yo no sé cuantas marcas exactamente se comercializaran en futuro, en España no se de cuantas se disponen ahora. Entonces cuando se estudien todas, pues seguro que hay más sustancias todavía de las que hasta ahora se conocen, y estos trabajos no están hechos en España, están hechos en Suiza, en Estados Unidos, en Italia, etc. Seguro que en el futuro nos digan más cosas.

Buenas tardes, soy Máximo Pérez, trabajo en salud pública y soy neumólogo. Primero felicitarle por la exposición, pero hay una cosa que no ha nombrado, porque creo que cuando hablaba del uso del E-Cig se refería en población normal y sana. Yo desde la perspectiva de la salud pública, entiendo perfectamente todo lo que ha dicho, pero me queda un aspecto que me preocuparía saber y es: ¿Existen, a parte de la población

sana que no desea fumar, fumadores con enfisema con diferentes grados de evolución, con EPOC, etc., entonces el reto del neumólogo, del cualquier especialista o del médico general, es evitar que esa persona siga fumando, pero la experiencia dice que al paciente le cuesta, porque tienen una adherencia brutal al tabaco y a la nicotina y que es difícilísimo en ocasiones dejar el hábito de fumar y que siempre cuesta dejarlo.

¿Y que utilizamos para que dejen de fumar? Pues nicotina, chicles, parches, terapias cognitivas, se utilizan diferentes terapias como muy bien ha explicado el Dr. Francisco Bueno en la Presentación.

Y ahora, de golpe y porrazo aparece el cigarrillo electrónico, y luego va y usted lo ha explicado perfectamente bien, comenta un trabajo de investigación que dice que el E-Cig altera la plasticidad pulmonar, altera la resistencia pulmonar. Entonces si una persona está sana, pues bueno uno puede fumar lo que quiera e inhalar lo que quiera, pero cuando una persona tenga ya una alteración de la función pulmonar, de la función respiratoria, una obstrucción incipiente de la vía aérea no muy alarmante, a los 40-45 años, en teoría no debería inhalar esto, cuando le va a provocar una alteración funcional. En población sana, como práctica de su habituación sería cuestionable, pero cuando una persona tenga la más mínima patología respiratoria si altera la función pulmonar, sería totalmente desaconsejable.

No sabemos si son fumadores o no cuando compran E-Cig, dicen que algunos lo compran para no empezar con el hábito de fumar, pero en general los que no fuman, o no han fumado nunca, no utilizan el cigarrillo electrónico. Generalmente utilizan el E-Cig personas que han fumado o que son fumadoras, y lo compran para fumar menos, para que les ayude a dejar de fumar o para mantenerse sin fumar. Por tanto, probablemente, una persona que no ha fumado nunca, no va a utilizar un E-Cig, por tanto el efecto que pueda tener en el futuro, también el efecto del cigarrillo convencional para inducir una enfermedad pulmonar, es en un tiempo y no todos van a tener la enfermedad pulmonar. Con los cigarrillos electrónicos a fecha de hoy no lo sabemos. Si que es verdad que las sustancias que pueda tener parece que están en menos cantidad, pero también van a tener un efecto perjudicial, pero que necesite más tiempo, o no sabemos exactamente por ahora que efectos directos va a tener, ni en cuanto tiempo. Ese es uno de los peligros que se ha comentado y se ha podido leer en la prensa, el hecho de que nuestros adolescentes, pueden iniciarse en el consumo utilizando cigarrillo electrónico, pues tampoco se sabe, no hay estudios.

Yo creo que se los compran sus padres a los adolescentes, les están comprando sus padres los cigarrillos eléctricos, para que no fumen tanto o dejen de fumar. Al menos en mi experiencia, Yo soy preventólogo dentro

del ámbito de la sanidad y lo que veo en muchos chavales fumadores de cannabis que están utilizando el E-Cig.

Lo triste es que no está regulado. A mí lo que me sorprende de todo esto, es que en diez años se han podido meter la nicotina como sustancia, como principio activo, porque le han vendido un aparato en un comercio y llamándolo cigarrillos electrónicos. Digo esto porque yo mañana ¿puedo fabricar chicles de nicotina y venderlos en una tienda?

La nicotina creo que está bastante regulada en nuestro país, como que no sea de venta libre, etc. Las demás sustancias que puede contener el cigarrillo electrónico, no está claro su perjuicio actual, pero la nicotina sí que está clara.

Ahora resulta que la nicotina además de en estancos, es de venta libre en comercios a través del E-Cig. No me lo explico. ¿Porqué el THC no se puede vender también?

Efectivamente, hay que regular los E-Cig, porque es increíble que hayan pasado diez años y que no se haya regulado en ningún sitio del mundo, que no haya controles, ni normas, ni nada...

¿Por qué razones se prohibieron en Canadá o Australia? (Rafael Aleixandre)

Yo creo que fue por toda esta polémica que existe, y por toda esta falta de evidencias. Por tradición en Canadá estudian las cosas antes que en EEUU y que en Europa. Y una vez estudiado, si no encuentran evidencia sobre las bondades de su uso pues lo prohibimos y esperamos que futuros estudios nos den más información vez sobre el tema, pero de momento no se venden.

¿Hasta qué punto la industria tabaquera ha impedido o ha querido obstaculizar de alguna forma, los avances en cuanto a la vacuna antinicotina? (Francisco J. Bueno)

No tengo constancia de que la industria tabaquera haya ejercido presión en los laboratorios farmacéuticos, que son empresas de investigación y ya sabemos que la investigación en farmacia es larga y los proyectos si salen y se comercializan tardan muchos años en rentabilizarse. Los abandonos de los proyectos de crear vacunas antinicotina creo que han sido por falta de resultados favorables para las empresas farmacéuticas. Cuando hay diferentes intereses comerciales es difícil conocer con exactitud algunos aspectos.

Además hay excelentes profesionales como el Dr. **Fagerström** creador del Test de Dependencia a la Nicotina que lleva su nombre, que nos comentaba un día que él nunca creyó en la vacuna antinicotina, que pensaba que no iba a funcionar.

Hace años los cigarrillos tradicionales eran tabaco y poco más, posteriormente se le han ido añadiendo cada vez más aditivos y sustancias diversas, entre otras razones para aumentar la adicción al tabaco. Acordémonos del boom de los cigarrillos mentolados para evitar la irritación faríngea, etc. ¿Qué opina de esto? ¿Sucederá lo mismo con las capsulas de los E-Cig, que no sabemos ahora lo que exactamente tienen y que en función de las ventas, aumenten unas u otras sustancias en las recargas? (Francisco J. Bueno).

En cuanto a los cigarrillos convencionales de tabaco sí que es verdad que al principio empezando por el puro eran más manufacturados, pero con pocos aditivos, pero cada vez se han ido añadiendo más sustancias a los cigarrillos convencionales dentro de un gran proceso industrial.

Durante mucho tiempo, las empresas tabaqueras tenían en sus clausulas el que no podían decir aquellas otras sustancias que ellos les echaban a esos cigarrillos, que en una publicación del Diario El País, ya hace tiempo, si que las declararon una de las marcas y habían más de 200 sustancias.

Entre estas sustancias había alcoholes y mentol, que ahora es una de las que quiere prohibir la nueva Directiva Europea, porque el mentol aumenta la absorción más rápida todavía de la nicotina y favorece la dependencia a la misma. Ese era el objetivo de añadir mentol al tabaco.

También se añaden sustancias que den al tabaco diferentes sabores. Si usted va al supermercado y ve un yogur y le gusta porque conoce la marca, pues lo compra; si va otro día y ve otro yogur diferente pero que está de oferta igual lo compra por ahorrar o por cambiar. El fumador no cambia fácilmente de marca, es fiel a la que le gusta y por el camino de añadir aditivos, y sobre todo saborizantes, muchos siguen siendo fieles a una determinada marca de cigarrillos durante años o toda su vida.

Todo esto las tabaqueras lo conocen desde hace muchísimo tiempo ya que realizan estudios permanentemente, que han ido incorporando sus resultados a sus cigarrillos. El humo de tabaco más ácido se absorbe mucho más rápido y por tanto, los cigarrillos de las personas que ya fumaban habitualmente son cigarrillos que no hace falta que fueran con tanta acidez , y en cambio la de los jóvenes o adolescentes que son los que se inician a fumar -la mayoría de las personas de inician antes de los 20 años- eran mucho más ácidos, para que se absorbiera mucho más rápido y hacerlos dependientes más rápido.

Y en los cigarrillos electrónicos, pues puede ser que también en el futuro suceda lo mismo y que en función de los hábitos de consumo y de los intereses comerciales de las fábricas de E-Cig, pues añadan sustancias diversas, etc.

Quiero aclarar, que la tendencia es justo la contraria, no es añadir producto, sino el cliente del E-Cig muchas veces a lo que viene es a decir: soy adicto, no lo puedo dejar y lo que busco es una reducción de daños. Si que se preocupa mucho porque los productos no lleven muchos aditivos, que sean lo más sencillos posible. Glicerina vegetal, propilenglicol y nicotina es algo que están usando los E-Cig más que otra cosas. (Ernesto Llosa).

Claro el problema de eso es si realmente tiene eso solo o tiene más cosas no declaradas, porque las tabaqueras han negado durante muchos años muchas cosas respecto a la composición de los cigarrillos convencionales. ¿Llevan los E-Cig lo que dicen que llevan o llevan otras cosas? ¿Van a cambiarlas según las modas o el comercio, etc.? Esas son las preguntas y muchas más.

que eso es lo que sí se ha visto en análisis, por eso en un trabajo, que yo si que he leído, que tiene Jean Fran Sua, en Suiza, si verdaderamente tiene lo que dice, pero además tenía alguna otra cosa más que no decía, y en otros varían las concentraciones de lo que dice, pero bueno, eso me imagino que si se regula bien cambiará.

Qué medidas se podrían adoptar para evitar la adicción a la nicotina vaporizada en no fumadores, por ejemplo, en jóvenes en la población escolar, que quieren ahora un cigarrillo electrónico porque se lo induce a comprar la publicidad, no tiene los efectos secundarios ni las contraindicaciones del cigarrillo convencional, y que les permite consumir un nicotina ¿Qué medidas se podrían adoptar ya? (Francisco J. Bueno).

Con los cigarrillos convencionales, fijaros lo que se tardó en regularlo. El Convenio Marco y la Directiva Europea, etc., hablan todas de unas mismas medidas, el precio, el control de la publicidad, prohibir la publicidad, información, etc. Pero vamos, yo no se el tiempo que tardará en regularse esto. Esperemos a ver si la Directiva Europea dice algo de los cigarrillos electrónicos y en qué términos, pero luego cada país tiene que poner en práctica esa reglamentación.

Temas pendientes: Regulación, contenidos, controles de calidad, publicidad, precio, información, formación, etc. Con estos temas claros los jóvenes tendrían más elementos preventivos y elegirían libremente lo que mejor fuera para su salud. La información es fundamental.

¿Qué impacto puede tener el cigarrillo electrónico sobre las normas sociales de fumar en público y que potencial tiene para socavar la legislación libre de humo, a propósito también de Euro Vegas, y todo esto? (Rafael Aleixandre?)

Buena pregunta. Como hemos comentado antes se ha tardado mucho tiempo en lograr la Ley Antitabaco que tenemos ahora. No creo que sea la ley mejor, pero es la que tenemos, y es mejor que la que se hizo en el 2005, claramente. El humo del tabaco es perjudicial para los que están alrededor y no fuman, y

por tanto eso había que regularlo, también el humo del E-Cig, aunque en mucha menor cantidad, pero también elimina al ambiente sustancias que son nocivas, en su efecto para la salud de los que no están fumando, y encima se convierte en ese producto de degradación de la nicotina, por tanto, está claro que lo han inhalado, pues eso también habrá que regularlo.

Lógicamente la ley del tabaco no habla nada de los E-Cig, pero habrá que regularlo también. En algunas aerolíneas han prohibido su uso, en algunos locales también, etc. Veremos cómo evoluciona esto. Lo de Euro Vegas ya veremos cómo queda.

Tuvimos la oportunidad, aquí en Valencia, de que se reuniesen los parlamentarios europeos para hacer un debate sobre el tema de la nueva Directiva Europea del Tabaco. Considero que se tiene que llegar a grandes acuerdos, en la Unión Europea de los 27 y hacer Directivas que sean de verdad aplicables en cada país miembro, basándose en la realidad, en la información y en la educación. Porque si se está discutiendo sobre si se pacta una Directiva nueva sobre el tabaco, y no se tratan temas que están sin regular diez años o no se avanzan acuerdos sobre temas de futuro, evidentemente, siempre vamos atrás. Quería saber su opinión sobre este tema ya que usted estuvo aquí en Valencia participando en esa reunión. (Francisco J. Bueno)

Si, tuve el honor de ser invitado a ese debate previo a la salida de la Directiva Europea, y para mí fue muy interesante, porque yo estoy acostumbrado, o habitualmente estoy en un ambiente sanitario y muchas veces en primera fila. Pero me encanta que sean otros los que estén este en primera fila y explique sus ideas, así siempre se aprende. La verdad, es que en ese día yo aprendí mucho, porque claro yo lo que puedo leer es casi todo del sector sanitario, pues lo puedo leer en muchos sitios; pero no puedo conocer la opinión de otras personas que trabajan en un mundo en el que hay puestos de trabajo, intereses comerciales, sociales, económicos, etc. En estos foros decir así de repente, no esto es una droga y no se utiliza, pues hay que pensárselo, no es un tema fácil en su conjunto ya que luego hay que legislar adecuadamente. Me gustó mucho la reunión como aprendizaje, no solamente por el debate que hubo que fue muy interesante en muchos aspectos, como el sanitario, que es el que probablemente más me sepa, seguro que no todo, pero me lo sé, en cierta medida. Fue muy interesante el debate en muchos aspectos.

Claramente, de cara al futuro, si en la nueva Directiva Europea no se incluyen todos los ámbitos, todos los estamentos que están ahí contemplados no se implican de verdad, pues va a fracasar la Directiva: Nuestro grupo de trabajo, tuvimos la satisfacción de participar en las Comisión Informativa del Congreso de los Diputados cuando se hizo la **Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica 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 y de darnos cuenta de todo lo que hay detrás de todo esto, que yo como médico ni me imaginaba. Como no estén todos los estamentos incluidos en la Nueva Directiva del Tabaco y en las Leyes posteriores, fracasará.

Muchas gracias al Prof. Dr. D. José Ignacio de Granda Orive.

Muchas gracias al Prof. Dr. D. Rafael Aleixandre Benavent.

Muchísimas gracias a todos ustedes por su asistencia y participación.

Damos por finalizado el VI Debate sobre Drogodependencias.

Buenas noches y hasta el próximo Debate







AJUNTAMENT DE VALENCIA
REGIDORIA DE SANITAT I COMSUM



PLAN MUNICIPAL DE
DROGODEPENDÈNCIES

VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA



CSIC

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS