



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

LA PROBLEMÁTICA EN MÉXICO CON LOS CIGARRILLOS
ELECTRÓNICOS. UN ACERCAMIENTO DESDE LA QUÍMICA
ANALÍTICA PARA EL ESTUDIO DE SUS COMPONENTES

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

DANIEL LAGUNES NAVA



CDMX

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** María del Rosario Covarrubias Herrera

VOCAL: **Profesor:** Juan Carlos Hernández Chacón

SECRETARIO: **Profesor:** Everardo Tapia Mendoza

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Alejandro Gutiérrez Sánchez

2º SUPLENTE: **Profesor:** Juan Rolando Vázquez Miranda

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y la Conservación del Patrimonio Cultural (LANCIC), Instituto de Química.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Everardo Tapia Mendoza

SUSTENTANTE:

Daniel Lagunes Nava

DEDICATORIAS

Este trabajo está dedicado para las personas que sin dudarlo siempre me brindaron su apoyo incondicional en todos los sentidos y me han acompañado a lo largo de mi vida compartiéndome todo su cariño y experiencia para hacer de mí una mejor persona día con día.

Mis padres y hermanos

También quiero dedicarle con todo mi amor este primer escalón de toda una futura vida a la persona que estos cuatro años me ha acompañado íntimamente en los momentos alegres, pesados, dolorosos y amorosos siempre apoyándome en todas las locuras que me invento. Sin ti, este proyecto hubiera tardado mucho tiempo en concretarse.

Cynthi

Finalmente, dedico este primer capítulo de mi vida laboral a todos los profesores y amigos que dejaron una huella en mi durante estos cinco años de licenciatura.

Manu, Emilio, Isaí, Miranda, Profe. Ugalde, Profe. Zurisadai, Profe. Alejandro, Profe. Sifuentes y mi tutor Ever.

"Si puedes soñarlo, puedes hacerlo."

Walt Disney

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por permitirme llegar hasta este momento y dejarme compartir y vivir toda clase de momentos cerca de los seres que amo.

A mis padres: Sandra Nava Lucio y Alfredo Lagunes Revilla por el amor y apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de estos veinticuatro años de vida. Sin ustedes, yo no hubiera alcanzado todo lo grande que he conseguido. Gracias por todos los momentos que han compartido conmigo.

A Cynthia Nayeli Patiño Guerra por todo el amor y apoyo incondicional que me has brindado en estos cuatro años, en especial con este proyecto con el cual culmino mi licenciatura. Este logro no hubiera sido posible sin tu ayuda y por lo tanto es tuyo también.

A mis hermanos, Pao, Alfre, Mariana y Mario. Gracias por tantos momentos alegres a su lado, por dejarme aprender de todas sus experiencias y por siempre tener la paciencia que el hermano más chiquito de la familia necesita. Los quiero.

A mi universidad, la UNAM, en especial a la Facultad de Química por enseñarme e instruirme en el camino de la química y darme la oportunidad de poder empezar mi vida laboral con un sólido conocimiento. Algún día espero poder regresar todo lo que esta escuela me brindó.

Se agradece a *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Inc. (The Union)* por el proyecto financiado para el INSP y la UNAM-Instituto de Química.

A mi tutor y mentor el M. en C. Everardo Tapia Mendoza por permitirme ser parte de su grupo de investigación y así lograr culminar este gran proyecto de licenciatura. Gracias en especial por tu comprensión y por todos tus consejos, paciencia y enseñanza que me brindaste durante este proyecto los cuales sirvieron tanto para mi desarrollo profesional pero también personal. Lo aprecio mucho. Espero que esto sea el inicio de una larga amistad y que podamos colaborar en muchos proyectos juntos.

A la M. en C. Mayra León Santiago por su apoyo incondicional y su capacitación brindada cuando estuve en el laboratorio. Gracias por aclarar mis dudas y siempre enseñarme algo nuevo.

A los profesores Víctor Ugalde, Zurisadai Padilla, Alejandro Sánchez, y Daniel Sifuentes los cuales dejaron una huella en mi durante mi estancia en la facultad. Cada uno de ustedes me enseñó y aportó algo que atesoro y que me sirvió para mi crecimiento académico y personal. Espero poder pronto volver a colaborar de alguna manera con ustedes.

A mi jurado, la profesora María del Rosario y el profesor Juan Carlos por darse el tiempo para ayudarme con la revisión de este trabajo y así lograr culminar mi licenciatura.

A mis amigos Robert Dávila, Gogo Méndez, Mónica Soto, Gerardo Sánchez, Cesar López, Juanito, Hazel, Joel, Miranda Murillo, Emilio Olivares, Isaí Chávez, David Insua, y Erick Solano que me acompañaron durante mi estancia en la facultad y que hicieron de esta pesada carrera algo ameno y muy divertido.

A Manu Santos por brindarme su amistad y ser para mí como otro hermano. No hubiera sido posible lograr todas las cosas hice sin tu ayuda. Se que esto es el comienzo de una muy larga amistad. Siempre puedes contar conmigo.

A Dulce Guerra y Ricardo Patiño por todo el apoyo brindado y por abrirme las puertas de su casa durante estos años. Lo aprecio mucho.

Finalmente, a todas aquellas personas que quizá no mencioné, pero marcaron positivamente en mi alguna huella que sirvió o servirá para mis futuros logros en la vida.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
CAPÍTULO I	5
ANTECEDENTES	5
1.1. Cigarrillos electrónicos	5
1.1.1. Historia de los cigarrillos electrónicos.....	5
1.1.2. Estructura de los cigarrillos electrónicos.....	6
1.1.3. Problemática en México y en el mundo causada por los cigarrillos electrónicos.....	7
1.2. Interacción de los sentidos del cuerpo humano con los distintos saborizantes y fragancias	9
1.3. Toxicidad de algunos compuestos orgánicos en la actividad de vapear	10
1.4. Cromatografía	12
1.4.1. Definición y fundamento.....	12
1.4.2. Cromatografía de gases.....	13
1.4.2.1 Técnicas de preparación de muestra para el análisis por cromatografía de gases: la técnica espacio de cabeza y la micro extracción en fase sólida.....	14
1.4.3. Cromatografía de líquidos de alta eficiencia.....	15
1.4.4. Espectrometría de masas.....	17
1.5. Análisis cromatográfico en los cigarrillos electrónicos	19
CAPÍTULO II	20
METODOLOGÍA	20
CAPÍTULO III	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
3.1. Comparación de los métodos utilizados en el análisis de los cigarrillos electrónicos	21
3.2. Compuestos encontrados en los cigarrillos electrónicos	31
3.3. Toxicidad de los compuestos encontrados y la problemática que representan los cigarrillos electrónicos en México	34

3.3.1. Problemas fisiológicos relacionados con el uso de cigarrillos electrónicos.....	34
3.3.2. Escasa calidad y compuestos peligrosos presentes en los e-liquids.....	38
3.3.3. Compuestos con un perfil adictivo identificados en los e-liquids.....	40
CAPÍTULO IV	44
CONCLUSIONES	44
REFERENCIAS	47
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

- **Figuras**

Figura 1. Estructura común del cigarrillo electrónico.	6
Figura 2. Modelos de cigarrillos electrónicos.....	7
Figura 3. Proceso de separación en la cromatografía.	12
Figura 4. Esquema de un cromatógrafo de gases.....	14
Figura 5. Esquema de un cromatógrafo de líquidos.	17

- **Tablas**

Tabla 1. Veintiséis compuestos más encontrados en los análisis de <i>e-liquids</i>	33
------------------------------------------------------------------------------------------	----

- **Anexos**

Anexo 1. Cuadro de compuestos encontrados en el análisis de los <i>e-liquids</i> por los distintos autores.	61
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
a.e.c	Antes de la era común
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés)
CG	Cromatografía de Gases
CGxCG	Cromatografía de Gases Bidimensional
CG-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
CO₂	Dióxido de carbono
e.c	Era común
e-cigs	Cigarrillo electrónico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EUA	Estados Unidos de América
eV	Electronvoltio
EVALI	Lesión Pulmonar Asociada al Cigarrillo Electrónico (por sus siglas en inglés)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés)
FID	Detector de ionización de llama (por sus siglas en inglés)
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia (por sus siglas en inglés)
IMS	Espectrometría de movilidad iónica (por sus siglas en inglés)
ISO	Organización Internacional de Normalización (por sus siglas en inglés)
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (por sus siglas en inglés)
kg	Kilogramo
mg	Miligramo

MS	Espectrometría de masas (por sus siglas en inglés)
MS/MS	Espectrometría de masas en modo tándem
NFPA	Asociación Nacional de Protección contra el Fuego (por sus siglas en inglés)
NIST	Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (por sus siglas en inglés)
PG	Propilenglicol
RMN	Resonancia magnética nuclear
SGA	Sistema Globalmente Armonizado
SPME	Micro extracción en fase sólida (por sus siglas en inglés)
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
UV-Vis	Ultravioleta-visible
VOCs	Compuestos orgánicos volátiles (por sus siglas en inglés)

INTRODUCCIÓN

Los cigarrillos electrónicos, conocidos como *e-cigs*, fueron introducidos al mercado en el año 2003 y consiguieron una rápida popularidad debido al concepto terapéutico que manejaban para su venta como una alternativa “saludable” en comparación con el cigarrillo común. Actualmente son millones los usuarios de estos aparatos electrónicos alrededor del planeta y año con año los números siguen creciendo.¹ Al contrario de las otras grandes industrias como la farmacéutica, alimenticia y hasta la misma tabacalera, la manufactura de los cigarrillos electrónicos no está sujeta a arduas regulaciones^{2,3,4} y en ciertos países no hay ni existencia de éstas.

Debido a esto, la información acerca de los compuestos que constituyen los líquidos de relleno para los *e-cigs* conocidos como *e-liquids* es poca, y es aún más escasa la evidencia de que estos *e-liquids* no generan un daño toxicológico en los distintos órganos del cuerpo humano. La falta de regulaciones sobre estos productos ha provocado que los agravios causados a sus usuarios vayan en aumento con el paso del tiempo. Desde hace algunos años ya se han reportado casos de daño pulmonar y otras enfermedades relacionadas con las vías respiratorias.^{5,6,7,8,9}

Los análisis químicos para la identificación y cuantificación de compuestos en *e-liquids* son necesarios para el desarrollo de regulaciones que protejan la salud de los usuarios y no usuarios de estos productos. Sin duda, se requiere que estos análisis estén basados en métodos analíticos que entreguen resultados confiables con los cuales se pueda hacer una toma de decisiones bien fundamentada. Sin embargo, una de las razones que explica la falta de regulaciones en algunos países es el limitado acceso a métodos analíticos complejos que

requieren el uso de equipos costosos o analistas demasiado especializados, como se podrá observar en algunos artículos presentados a lo largo de este trabajo.

Es imperativo desarrollar métodos viables de implementar en los laboratorios de las distintas autoridades sanitarias, con interés especial en México. Por esto, el Instituto Nacional de Salud y el Laboratorio Nacional de Ciencias para la Investigación y la Conservación del Patrimonio Cultural del Instituto de Química de la UNAM (LANCIC-IQ), en colaboración con *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Inc.* se unen en un proyecto con la visión y misión de ayudar a la construcción de los primeros escalones que permitirán la creación de regulaciones en el país.

Por lo anterior, el desarrollo de métodos analíticos viables para el análisis de los *e-liquids* se presenta como un gran reto para el LANCIC-IQ; originándose así la importancia que el presente trabajo comprende, ya que se tratará de aportar con una ayuda en los objetivos que estas instituciones tienen, mediante la búsqueda bibliográfica y el análisis de artículos científicos sobre el tema, utilizando literatura del año 2013 hasta el año 2022. Centrándose específicamente en aquellos análisis que giren en torno a los compuestos orgánicos y saborizantes, utilizando como técnica instrumental la cromatografía de líquidos y gases, confiando en la gran aptitud que éstas presentan para el análisis de las sustancias ya mencionadas;¹⁰ esto tiene como finalidad proporcionar un estudio que permita conocer los variados métodos analíticos que los laboratorios y autoridades pueden utilizar en el análisis de estos *e-liquids*.

Así mismo, es importante resaltar que esta indagación en el conocimiento de los cigarrillos electrónicos también posee la meta de

concientizar a la población usuaria de estos artefactos acerca de todos los peligros^{11,12,13,14,15,16} a los cuales se exponen ellos y sus seres más cercanos al momento de empezar con el hábito de *vapear*, explicando los diversos hallazgos que instituciones e investigadores de renombre han encontrado y que tienen sustentos científicos para asegurar que el uso de los cigarrillos electrónicos es un tema del cual falta mucho por conocer, y, aún más para poder asegurar que son de confianza para el uso recreativo.

OBJETIVOS

1. Mediante una exhaustiva búsqueda bibliográfica de artículos científicos acerca del análisis cromatográfico en líquidos de relleno para cigarrillos electrónicos, realizar un análisis crítico de los métodos analíticos reportados para la determinación de los compuestos encontrados en estos líquidos.
2. Realizar una discusión sobre los compuestos encontrados por los diversos autores en donde se hable acerca de la toxicidad que éstos representan para el ser humano, así como la problemática que representan por lo tanto los cigarrillos electrónicos en México, logrando aportar con un avance en los fines que el Instituto Nacional de Salud tiene con respecto a este tema.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

1.1. Cigarrillos electrónicos

1.1.1. Historia de los cigarrillos electrónicos

La actividad de fumar ha estado presente en las civilizaciones desde hace mucho tiempo. En la antigüedad, esta actividad se realizaba como parte de los rituales que cada comunidad tenía establecidos, utilizando distintas plantas como el peyote, la marihuana, el tabaco, entre otras.^{17,18}

Estudios señalan que entre el 5000 a.e.c. y el 3000 a.e.c. ya se practicaba la actividad de fumar entre las primeras civilizaciones, pero no fue hasta el auge del imperio Maya, Azteca, Caribe, entre otros, cuando se empezó a cultivar la planta del tabaco de una manera importante. Estos imperios quemaban esta planta en sus prácticas medicinales que, con el paso de los años, terminaría convirtiéndose en una actividad recreativa. Aproximadamente en el año 1492 e.c., en Cuba, algunos españoles de la tripulación de Cristóbal Colón, en su encuentro con los nativos, conocieron la actividad de fumar tabaco y la propagaron posteriormente por Europa.¹ A la larga se crearon dispositivos para fumar tabaco de una manera sencilla y cómoda, entre ellos, la pipa y el cigarrillo común.

La enorme proliferación de los cigarrillos alrededor del mundo causó que las industrias comenzaran a integrar sustancias que hicieran más fácil la manufactura de éstos para lograr satisfacer la demanda. Sin embargo, la adición de estas sustancias al cigarrillo hizo que la toxicidad aumentara; llevando a que en el año 2003 el farmacéutico chino Hon Lik creara lo que hoy se conoce como cigarrillo electrónico, el cual actuaría como una alternativa menos dañina para la actividad de fumar. Desde

ese año en adelante se han creado distintas variantes del cigarrillo electrónico, todas conservando el mismo concepto.^{19,20}

1.1.2. Estructura de los cigarrillos electrónicos

El cigarrillo electrónico, conocido como *e-cig*, es un dispositivo utilizado para calentar y vaporizar una disolución, conocida como *e-liquid*, por medio de una bobina para posteriormente liberar el vapor generado en las vías respiratorias simulando la actividad de fumar. La disolución vaporizada está compuesta por disolventes, normalmente glicerina y propilenglicol en distintas proporciones, agua, nicotina y saborizante si así se desea. En la figura 1 se puede observar una ejemplificación de las partes que constituyen a un *e-cig*.¹⁹

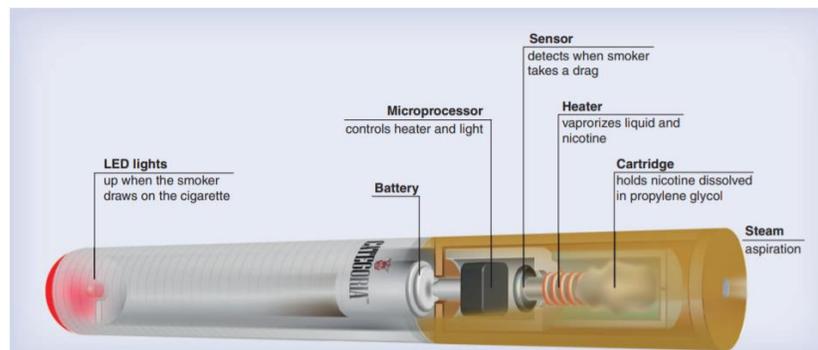


Figura 1. *Estructura común del cigarrillo electrónico*. Tomada de: Caponnetto, Pasquale & Campagna, Davide & Papale, Gabriella & Russo, Cristina & Polosa, Riccardo. (2012). The emerging phenomenon of electronic cigarettes.

Se han creado distintas presentaciones de los cigarrillos electrónicos, como puede observarse en la figura 2, que van desde un estilo de cigarrillo común hasta aparatos que tienen la percepción de plumas o pipas.



Figura 2. *Modelos de cigarrillos electrónicos*. Recuperado el 18/11/2021 de: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/cigarrillos-electronicos-e-cigs#:~:text=En%20muchos%20cigarrillos%20electr%C3%B3nicos%2C%20al,%22%20o%20vaping%20en%20ingl%C3%A9s>

1.1.3. Problemática en México y en el mundo causada por los cigarrillos electrónicos

Desde su lanzamiento en el 2003 los cigarrillos electrónicos ganaron popularidad al ser promocionados como una solución para dejar la adicción al cigarrillo común. Hasta el 2018 eran 41 millones de usuarios los que practicaban la actividad de fumar *e-cigs* conocida como “vapear”, esto representaba todo un éxito en la manufactura de estos aparatos. Sin embargo, la oferta de una amplia gama de sabores por parte de los vendedores requería del uso de bastantes y distintas sustancias, de las cuales, algunas tenían propiedades tóxicas para la salud.

Por su rápida distribución y alta popularidad en todo el mundo, distintos países se dieron a la tarea de empezar los análisis químicos de los *e-liquids* en los cuales detectaron varias sustancias tóxicas para el ser humano, entre ellas, compuestos orgánicos volátiles y metales pesados. Esto, y la presencia de los primeros casos de enfermedades pulmonares, llevó a las autoridades sanitarias de Estados Unidos, Reino Unido y la Unión Europea a iniciar la creación de regulaciones para estos dispositivos.^{5,6,7,8,9}

En México, el comercio de los cigarrillos electrónicos está prohibido desde la expedición de la Ley General para el Control del Tabaco en el 2008, además, en el 2020 el presidente de la república publicó un decreto donde prohíbe la importación de los cigarrillos electrónicos.² Sin embargo, la venta de estos aparatos sigue actualmente presente en todo el territorio y cuenta con un mercado creciente de aproximadamente de un millón de clientes²¹.

Sí bien, la prohibición de estos productos está marcada en la ley, la realidad es que los castigos y consecuencias para los vendedores son inexistentes. Existen muchas razones para explicar la falta de penalizaciones, algunas de ellas: es un ingreso económico para el país. Al ser un gran mercado el que consume estos aparatos existe un movimiento en la economía; también se puede realizar un símil con la venta de estupefacientes ilegales a lo largo de la república, si bien, estas sustancias están prohibidas, el narcotráfico no ha recibido los castigos merecidos por estas acciones, ya sea por incapacidad del gobierno para hacerlo o algún beneficio o situación específica^{22,23}. Se podrían discutir variadas razones acerca de la falta de consecuencias a estos grupos y personas, pero el fin de este trabajo se dirige en otra línea.

Las autoridades mexicanas expresan de una manera crucial no usar estos aparatos ya que no existe una regulación la cual permita asegurar la calidad de estos aparatos electrónicos con el fin de disminuir las consecuencias en la salud humana. En el 2019, las autoridades mexicanas comentaron que el CDC y la FDA ya reportaban 530 casos de lesión pulmonar debido a esta práctica y siete muertes por la misma causa en territorio estadounidense⁵. Para el 2020, los números ya habían ascendido a 2807 casos y 68 muertes.

1.2. Interacción de los sentidos del cuerpo humano con los distintos saborizantes y fragancias

Los sentidos son herramientas que desde el inicio de la vida permiten a los mamíferos y al hombre en especial a adaptarse a su entorno. Estas herramientas otorgan la capacidad de percibir estímulos internos y externos mediante el empleo de órganos específicos, donde cada órgano participante está formado de células especiales que detectan sensaciones por medio de receptores conectados a nuestro sistema nervioso. Se dividen en cinco los sentidos con los que el ser humano cuenta: audición, vista, tacto, olfato y gusto.²⁴

Al tener una interacción en nuestro entorno, el estímulo en los sentidos activa partes en el cerebro que permiten que la memoria relacione esa situación específica con lo que sea que esté excitando al sentido en cuestión. De ahí surgen las famosas expresiones como “ese olor me recuerda a...” “esto me sabe cómo a la...”, en donde se puede notar claramente que nuestra memoria está involucrada con los sentidos.

Al existir necesidades intrínsecas, el ser humano ha hecho uso de sus sentidos para satisfacerlas; con el paso del tiempo y el crecimiento del actual sistema económico en el que vivimos, las industrias se han dado a la tarea de crear productos atractivos para los clientes por medio de generar situaciones placenteras que estimulen de manera agradable los sentidos y así aumentar y concretar las ventas. Todas las industrias hacen uso de aditivos y sustancias en sus productos con el fin de lograr la estimulación deseada en los sentidos del cuerpo.

En específico, la industria de alimentos y de fragancias hacen uso de miles de sustancias de origen natural o sintético para manufacturar

sus productos. Sin embargo, el uso de estas sustancias debe ser manejado con cuidado ya que puede ocasionar, dependiendo de las condiciones (concentración, temperatura, pH, estabilidad, etc) consecuencias peligrosas.

Por ejemplo, la vainillina es un aldehído que se encuentra en la planta de la vainilla, el cual es el responsable de generar el olor y sabor característico de la misma. En pequeñas y exactas concentraciones puede agregar a los productos un sabor y olor muy satisfactorio, sin embargo, agregado en exceso o manejado de manera incorrecta puede poner en riesgo la seguridad del producto en cuestión y del usuario.

Algunos de los saborizantes más utilizados son: gluconatos, glutamatos, guanilatos, etanoatos, benzoatos, alcohol bencílico, acetona, linalool, etanol, acetato de etilo, benzaldehído, formaldehido, limoneno, mentol, maltol, etil maltol, vainillina, etil vainillina, cumarina, cinamaldehído, octanal, nonanal, entre otros^{25,26,27}. Analizando lo que concierne a este trabajo enfocado a los *e-liquids*, es de esperarse que estos saborizantes y más, estén presentes en la constitución del líquido, ya que las industrias aumentan el atractivo de su producto por medio de promocionar sabores y fragancias que ya conocemos y que generan una sensación placentera en nosotros.

1.3. Toxicidad de algunos compuestos orgánicos en la actividad de vapear

Algunos de los compuestos y sustancias con los que interactuamos a través de nuestros sentidos día con día pueden representar un riesgo para la salud dañando de distintas maneras nuestro cuerpo. Por ejemplo, la sosa cáustica con la que realizamos la limpieza del hogar, sin el equipo adecuado, puede causar quemaduras en nuestra piel. Otro ejemplo son algunos alimentos que, consumidos en exceso, pueden

hacernos enfermar del estómago debido a los componentes que los constituyen.

Para clasificar el posible riesgo que los distintos compuestos pueden causar al ser humano y al medio ambiente se han creado distintas normas que asignan un nivel a estas sustancias. Una de ellas es la norma NFPA 704 establecida por la Asociación Nacional de Protección contra el Fuego, NFPA por sus siglas en inglés, la cual es utilizada internacionalmente. Otro ejemplo es el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de productos químicos (SGA), el cual utiliza nueve pictogramas para indicar los posibles riesgos de algún producto.²⁸

Con base en estas clasificaciones, algunas de las sustancias utilizadas y presentes en los productos que contienen sabores y fragancias, en específico los *e-liquids*, representan un riesgo para el ser humano.

Al ser productos que emiten un vapor al tracto respiratorio, la interacción de sus componentes, de un tamaño ultrafino, con las células, en específico los metales pesados y los compuestos orgánicos volátiles (VOCs por sus siglas en inglés) representan un peligro. Al tener la mayoría de los VOCs un grupo carbonilo, éste induce un momento dipolar en la molécula dejando al carbono disponible para un ataque nucleofílico. Por esta razón, distintos sitios biológicos interaccionan con los VOCs generando distintas consecuencias celulares como la inhibición de las funciones de algunas enzimas y del ADN, así como estragos en las proteínas estructurales, provocando que la célula no trabaje de manera correcta y deje de funcionar.²⁹

En las vías respiratorias, estas consecuencias repercuten en los alveolos, encargados del proceso de respiración celular mediante el

intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, lo que significa que, si existe un daño en estas células, el proceso más vital del ser humano se ve comprometido de una manera negativa. Esto lleva a que enfermedades como el EPOC y el cáncer tengan una probabilidad alta de gestarse, aparte de que infecciones bacterianas y virales representan un riesgo mucho mayor a lo normal debido a la afectación del sistema respiratorio.

1.4. Cromatografía

1.4.1. Definición y fundamento

Para este subcapítulo es recomendable consultar el libro de fundamentos de cromatografía de Luis María Polo¹⁰ cuando se requiera profundizar en algún concepto específico que se mencione en este apartado.

La cromatografía es una técnica fisicoquímica de separación basada en la distribución de los componentes de una muestra entre dos fases, una estacionaria y una móvil. La combinación del arrastre de los componentes por la fase móvil y su retención por la fase estacionaria, con transferencia repetitiva de los componentes entre ambas fases, conduce a su separación por migración diferencial de los mismos. En la figura 3 se observa una ejemplificación del proceso de separación que se da entre la fase estacionaria y la fase móvil en la cromatografía.

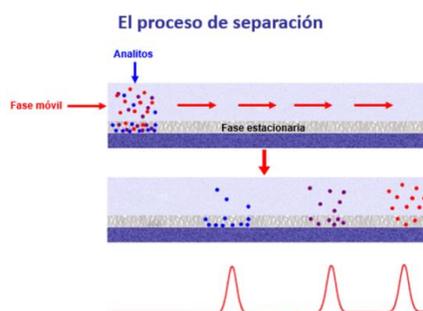


Figura 3. *Proceso de separación en la cromatografía*. Recuperado el 24/02/2022 de <https://www.notijenck.com.ar/notas/que-es-la-hplc-y-como-funciona>

Una forma de clasificar la cromatografía es de acuerdo con el estado de agregación de la fase móvil utilizada en el análisis. Existe, por lo tanto, la cromatografía de gases (CG), la cromatografía de líquidos de alta eficiencia, conocida como HPLC por sus siglas en inglés, y la cromatografía de fluidos supercríticos.

Es importante mencionar que la cromatografía solamente es una técnica que nos permite separar mezclas de distintos compuestos. Es necesario que ésta se acople a otras técnicas analíticas que puedan realizar una detección y cuantificación de los componentes gracias a sus principios fisicoquímicos. Algunos ejemplos son la espectroscopía UV-Vis, la espectroscopía de fluorescencia, la conductividad térmica, la espectrometría de masas, la conductividad iónica, entre otros.

1.4.2. Cromatografía de gases

En la cromatografía de gases, la separación se basa en las diferencias de los puntos de ebullición de los analitos y de sus pseudo interacciones con la fase estacionaria. Esta cromatografía es utilizada para la separación de compuestos con características volátiles, los cuales no sean termolábiles, y que aproximadamente cambien a estado gaseoso a una temperatura máxima de 400°C. En la figura 4 se observa un esquema que ejemplifica el sistema cromatográfico.

La fase estacionaria se encuentra dentro de una columna, la cual puede ser empacada o capilar. Ésta consta de un compuesto orgánico, normalmente sílica funcionalizada, la cual tiene la tarea de interactuar con los analitos para poder separarlos de acuerdo con los parámetros antes mencionados. La fase móvil es un gas de ultra alta pureza, comúnmente, helio, hidrógeno o nitrógeno, resguardado en un tanque, el cual se encarga de arrastrar a los analitos por toda la columna hasta el detector.

Los detectores más utilizados en la cromatografía de gases son el de ionización de flama, conductividad térmica, captura de electrones, fotométrico de llama, nitrógeno-fósforo, fotoionización, y el acoplamiento especial con la espectrometría de masas, todos basados en distintos principios.

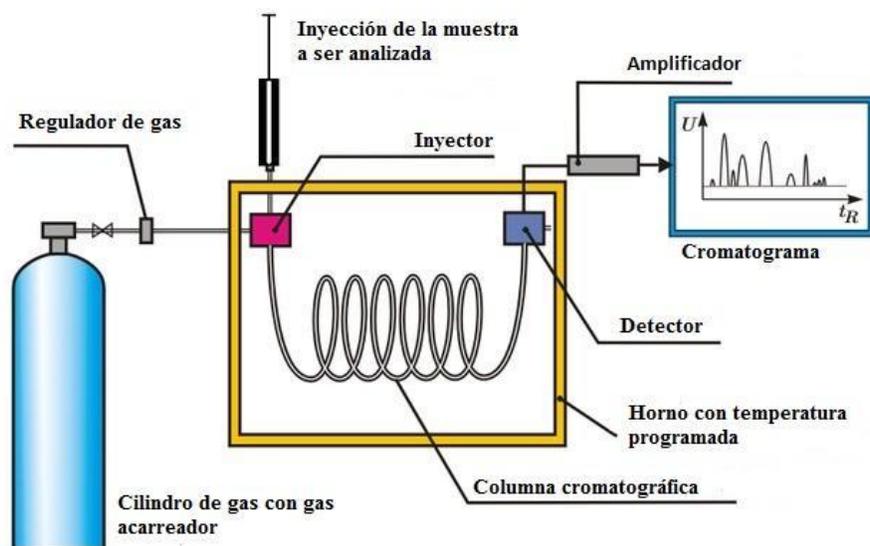


Figura 4. Esquema de un cromatógrafo de gases. Recuperado el 01/08/2022 de <https://www.lifeder.com/cromatografia-de-gases/>

1.4.2.1 Técnicas de preparación de muestra para el análisis por cromatografía de gases: la técnica espacio de cabeza y la micro extracción en fase sólida

La preparación de la muestra es intrínseca al análisis químico que se requiera realizar. Ésta puede ser desde algo muy sencillo, como diluir la muestra en disolvente y proceder a una inyección, hasta algo más elaborado como una reacción de derivatización.

En específico, para la cromatografía de gases la técnica de espacio de cabeza o *head space* en inglés, es muy socorrida para análisis en donde tenemos una muestra líquida o sólida que por su naturaleza no se puede, o cuesta mucho esfuerzo inyectarla en el cromatógrafo debido al

posible daño y suciedad que se le puede causar a la columna y detector. Ésta tiene su principio en el equilibrio termodinámico que el vapor y el líquido o sólido mantienen en un vial sellado herméticamente, el cual se encuentra en agitación y calentamiento constante. De esta manera, con una jeringa para muestra de gases es posible recolectar los compuestos volátiles (ya en estado gaseoso) de la muestra para así inyectarlos de una manera simple y sencilla al cromatógrafo.

La micro extracción en fase sólida o SPME (por sus siglas en inglés *solid-phase microextraction*), tiene un gran parecido con la técnica de *head space*. De igual manera, considera el equilibrio entre vapor y líquido o sólido, pero se diferencia al momento de muestrear los vapores. Ésta, recolecta de manera específica y selectiva los distintos compuestos orgánicos volátiles generados mediante el uso de distintas fibras con diferentes polaridades, interaccionando así, preferentemente con los compuestos de polaridad similar logrando que se sorban en las fibras para posteriormente desorberse térmicamente en el inyector. De igual manera se pueden introducir las fibras que se emplean para la SPME en muestras líquidas y así captar compuestos específicos para finalmente desorberlos en el inyector, esto último se realiza con menor frecuencia.

1.4.3. Cromatografía de líquidos de alta eficiencia

En la cromatografía de líquidos la separación se basa en la interacción de los analitos con la fase móvil y la fase estacionaria. Esta separación se ve afectada de manera importante por variables como la composición de la fase estacionaria, la naturaleza de la fase móvil, el pH, y la forma en la que la fase móvil se proporciona, la cual puede ser con un flujo isocrático o en gradiente de concentración. Esta técnica es utilizada generalmente para todas las sustancias que no se pueden analizar por

cromatografía de gases debido a que no es necesario cambiar el estado de agregación de los analitos, solamente deben ser solubles en la fase móvil. Son cinco los tipos de cromatografía de líquidos de alta eficiencia más comunes: cromatografía por adsorción, cromatografía por reparto, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía iónica y cromatografía de exclusión.

La más utilizada es la cromatografía por reparto, la cual se divide a su vez en cromatografía por reparto en fase normal o en fase reversa. En esta cromatografía, la fase estacionaria consiste en una base de sílice funcionalizada que permite una interacción más selectiva con los analitos. En fase normal, la fase estacionaria es de una naturaleza polar mientras que, en fase reversa, la fase estacionaria es de naturaleza no polar. Dentro de estas dos, la cromatografía de reparto en fase reversa es la preferida debido a que la fase móvil más utilizada es el agua, un recurso fácil de obtener, barato en comparación con los disolventes orgánicos que se ocupan en fase normal y requiere de una manipulación menos peligrosa, cabe mencionar el impacto ambiental, el cual se ve disminuido con el uso de la fase reversa, ya que es más ecológico y sencillo tratar con residuos acuosos que con residuos orgánicos (en la mayoría de los casos, existen excepciones). La fase móvil debe presentar la misma polaridad de los analitos a analizar y ésta puede proporcionarse en manera isocrática o de gradiente; en la primera solamente se utiliza una fase móvil (puede ser un disolvente puro o una mezcla), mientras que, en la segunda, se cuentan con dos o más fases móviles las cuales van cambiando su proporción con el paso del análisis. Comúnmente se maneja una fase móvil de alta polaridad y otra con una polaridad menor.

Los detectores más utilizados en la cromatografía de líquidos son el de UV-Vis, índice de refracción, conductividad iónica, fluorescencia,

espectrómetro de masas, entre otros. En la figura 5 se observa un esquema sencillo que ayuda a conceptualizar como está compuesto el cromatógrafo de líquidos.

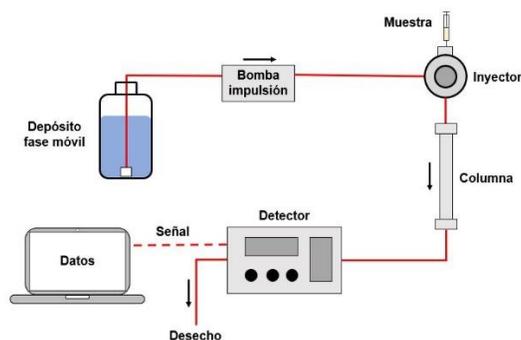


Figura 5. Esquema de un cromatógrafo de líquidos. Recuperado el 01/03/2022 de <https://apuntesde.es/como-funciona-un-hplc/>

1.4.4. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas es una técnica analítica en la que se obtienen iones a partir de moléculas en fase gaseosa. Estos iones se separan de acuerdo con su relación masa-carga (m/z), siendo finalmente detectados por un fotomultiplicador⁹⁵. Esto da como resultado un cierto espectro para cada molécula que se encuentre presente. Recién cuando esta técnica se desarrolló, se realizaron estudios para poder determinar la energía óptima a la cual se conseguía más información del análisis. Los distintos investigadores determinaron 70 eV como esta energía, siempre y cuando se esté usando impacto electrónico como modo de ionización.

Con el paso del tiempo y el avance de la tecnología, la cromatografía de gases se acopló con el espectrómetro de masas gracias a que en la cromatografía la separación de los analitos ocurre en estado gaseoso, el mismo que requiere el análisis por espectrometría de masas. Por lo tanto, se permitió tener un análisis que podía separar

distintas mezclas de analitos en fase gaseosa para posteriormente ser identificados con ayuda de la espectrometría de masas.

Sumado a esto, como ya se tenía homologada la energía para los análisis, los distintos laboratorios y escuelas importantes del mundo empezaron a crear librerías electrónicas en donde se guardaba la información de los espectros obtenidos para cada molécula. Esto fue un gran progreso ya que, con ayuda de estas librerías, al momento de realizar un análisis en cualquier laboratorio del mundo se podía saber que era lo que se estaba analizando gracias a que, en algún momento, alguien más ya lo había analizado y había obtenido el espectro de masas para ese compuesto, y, como el análisis es realizado a una energía homologada y no depende de las condiciones ambientales, se puede confirmar con cierto porcentaje de similitud que el compuesto es el que indica la librería.

De igual manera, años posteriores, con mejor tecnología fue posible acoplar este instrumento con la cromatografía de líquidos, así, la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas llegó a ser una técnica muy utilizada para el análisis estructural de compuestos; con una aplicabilidad increíble en aquellos analitos de interés que vinieran en mezclas y que no pudieran ser analizados por cromatografía de gases, gracias a la capacidad de separación brindada por la cromatografía de líquidos, convirtiéndose así la dupla cromatografía-espectrometría de masas en un análisis analítico muy completo.

Una evolución fue la creación del modo "masas tándem" conocido por las siglas MS/MS. Éste consiste en colocar dos analizadores de masa, donde el primero de ellos separará y seleccionará ciertos iones de acuerdo con su relación masa-carga para posteriormente pasar al segundo analizador de masas que separará esos iones seleccionados

para ser detectados. Este análisis es muy útil cuando se tienen iones con una relación masa-carga tan parecida que un simple analizador de masa no podría distinguir por lo que se consigue identificar más compuestos. Autores como Asyk²⁰ asegura que el análisis tándem permite tener una mejor selectividad y sensibilidad.

1.5. Análisis cromatográfico en los cigarrillos electrónicos

Los *e-liquids* están constituidos normalmente por propilenglicol, glicerina y agua como disolventes en donde se añaden espesantes, saborizantes y nicotina si así se desea³⁰. En resumen, es una mezcla que contiene una cantidad grande de compuestos. Debido a ello, la cromatografía, tanto de gases como de líquidos resultan adecuadas para el análisis de estos *e-liquids*.

La CG acoplada a espectrometría de masas es comúnmente utilizada para realizar análisis cualitativo de compuestos volátiles orgánicos en los *e-liquids*, donde se hace uso de las técnicas de *head space* y SPME para poder generar un equilibrio entre la fase vapor y fase líquida del cartucho de relleno y así inyectar el vapor.

La cromatografía de líquidos y de gases con detectores comunes como UV y FID respectivamente son frecuentemente utilizadas para realizar análisis cuantitativos de analitos de interés que puedan estar presentes en las mezclas de *e-liquids* debido a que es más sencillo validar estos métodos analíticos. Esto debido a que el manejo de los equipos y la preparación de la muestra requiere de menor manipulación y que además la respuesta otorgada por estos detectores se obtiene con menores fuentes de variabilidad que un espectrómetro de masas, teniendo así menos fuentes de error sistemático.

CAPÍTULO II METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos que incluyeran información sobre el análisis cromatográfico realizado a los líquidos de relleno para cigarrillos electrónicos (*e-liquids*). Para esto, se usaron las herramientas de bibliotecas digitales proporcionadas por parte de la UNAM en donde se buscó en cuatro de las más grandes bases de datos existentes: *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* y *ScienceDirect*.

En el buscador se colocaron palabras clave como "liquid" "electronic" "cigarettes" "chromatography" para encontrar los artículos correspondientes. Posteriormente los resultados se filtraron con el motivo de obtener solamente los artículos que aportaban y tenían cabida con el tema del trabajo. Primero, se leyó el título del artículo, si estaba muy lejano del tema a tratar se descartaba. Segundo, si el título resultaba atractivo, se leía el resumen del artículo, si éste presentaba información útil se consideraba, si no, se descartaba.

Después de eliminar los artículos que no aportaban al tema y repetidos, se obtuvo un total de 71 artículos científicos comprendidos desde el 2013 al 2022. Finalmente, se analizaron y compararon estos artículos para realizar el contenido del capítulo III de este trabajo.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Comparación de los métodos utilizados en el análisis de los cigarrillos electrónicos

La lectura de los artículos correspondientes mostró que la cromatografía es una herramienta muy útil cuando se trata del análisis de los *e-liquids*. Es importante mencionar que algunos autores trataron de realizar análisis cromatográficos en donde pudieran mapear una gran cantidad de compuestos, otros, se enfocaron en analitos específicos de acuerdo con los intereses que ellos tenían y por último ciertos autores realizaron ambas.

Un ejemplo del último caso es Holt¹¹ en donde usaron la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas para realizar un mapeo de las sustancias encontradas en los *e-liquids* de sabor con ayuda de las librerías del NIST, no obstante, también realizaron un análisis específico para poder identificar y cuantificar la γ -butirolactona empleando HPLC acoplada a la espectrometría de masas en tándem, y otro más para cuantificar los compuestos volátiles por medio de CG-MS. Mientras tanto, autores como Fan³¹ y Fagan³² se centraron en análisis de cannabinoides, carbohidratos y aldehídos respectivamente haciendo uso de la cromatografía de líquidos.

Para empezar a profundizar en los métodos utilizados por los autores, mencionaremos en primer lugar a la cromatografía de gases. Como se explicó en la sección de antecedentes, esta técnica es utilizada para compuestos volátiles que no sean termolábiles y se puede acoplar con diferentes detectores que tienen sus fundamentos en distintos principios físicos. La mayoría de los autores hicieron uso de una columna cromatográfica HP-5, compuesta de 5%-fenil-metilpolisiloxano, la cual

sirve para la separación de analitos no polares, solo algunos pocos emplearon columnas semipolares. Esto tiene dos explicaciones; cuando los autores realizaban análisis para tratar de encontrar la mayoría de los compuestos que estaban en los *e-liquids* usando CG-MS, suponían que una gran cantidad de volátiles iban a resultar no polares y por lo tanto esa era su elección. La otra explicación radica en que algunos autores ya conocían la sustancia que querían analizar y entonces usaban la columna más adecuada para esos analitos, por ejemplo, Palmisani¹⁴ buscaba benceno, tolueno, etilbenceno y xileno; LeBouf³³ se interesó en la 2,3-butanodiona, benceno y etanol; solo por citar algunos. Todos estos en su mayoría eran analitos no polares o levemente polares en donde una columna HP-5 era buena opción para la separación.

Todos los autores que utilizaron la cromatografía de gases dispusieron de rampas de temperatura para el análisis. La razón radica en las ventajas que esta modalidad ofrece sobre las corridas isotérmicas, entre ellas una mejor forma del pico entre compuestos. De igual manera los tiempos de corrida se ven reducidos debido a que la corrida se programa para que el equipo alcance gradualmente las temperaturas de ebullición de los compuestos buscados, logrando así enfocarse en lo que interesa. En general, las corridas con rampa de temperatura permiten una mejor separación de la mezcla de analitos inyectada.

La CG-MS fue la técnica más socorrida, con un total de 40 trabajos de los 71 encontrados, esto se explica ya que la mayoría estaban interesados en realizar mapeos de los compuestos que pudieran contener estos *e-liquids* (análisis cualitativo). Algunos de estos autores de manera adicional hicieron uso de la cromatografía de gases con detector de ionización de llama, la cromatografía de líquidos acoplada a UV-Vis o la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de

masas^{11,12,14,34,35,36,37,38,39,40}. El gran uso de la GC-MS se explica gracias a la versatilidad que ésta presenta. Requiere de un sistema más sencillo, un mantenimiento menos costoso y un menor conocimiento técnico en comparación con la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas. La facilidad que otorga para el análisis estructural gracias a las librerías ya existentes deja en desventaja al HPLC-MS, siempre y cuando los analitos de interés sean adecuados para un análisis por CG. En párrafos posteriores se discutirá un poco más acerca de las ventajas y desventajas entre la CG-MS y la HPLC-MS.

El hecho de que la CG se acople a la espectrometría de masas supera en cierta manera a los análisis por FID u otros detectores debido a que el análisis que otorga esta espectrometría es mucho más completo, ya que da información estructural y también puede cuantificar. Si bien, es más costoso un equipo acoplado en comparación con los equipos sencillos por su configuración operativa y sus consumibles, como las columnas, el beneficio es mayor si se utiliza para los fines correctos. En específico, en este proyecto donde se requiere conocer la composición de mezclas en las que no se sabe con certeza que es lo que se busca, la inversión en un equipo de estos vale la pena ya que permitirá un avance en la creación de métodos cualitativos que servirán como peldaño para el desarrollo de métodos cuantitativos.

No descartemos el uso del FID, del detector de conductividad térmica o del de captura electrónica ya que pueden ser de mucha ayuda para el análisis cuantitativo de sustancias en específico como hidrocarburos, disolventes residuales o compuestos halogenados como pesticidas que puedan ser de interés cuando se quieran analizar estos productos en laboratorios de control fisicoquímico cuando se apliquen regulaciones a este tipo de producto.

Diversos artículos hacen mención del uso de técnicas de preparación de muestra como *head space*^{11,14,33,34,41,42,43,44} o la micro extracción en fase sólida en conjunto con la CG-MS^{14,41,42,45,46,47,48}, para el análisis de los *e-liquids*. Estas técnicas les permitieron hallar una amplia cantidad de compuestos volátiles como hidrocarburos aromáticos policíclicos, algunos aldehídos, alcoholes, cetonas y esterés. En la tabla 1 y el anexo 1 se pueden observar la gran cantidad de compuestos que identificaron estos autores.¹¹

En la sección de antecedentes se puede entender el funcionamiento de estas técnicas de preparación de muestra, pero ¿por qué son socorridas por algunos autores?, la respuesta yace en que el *head space* directo o con fibras SPME permite obtener un muestreo directo de los analitos volátiles de la muestra con la ventaja de no transportar demasiado disolvente al momento de la inyección, consiguiendo que los cromatogramas presenten picos más resueltos además de evitar el uso del *solvent delay* al momento de inyectar ya que al no introducir una alta concentración de disolvente no ponemos en riesgo el detector del equipo. Esto permite la identificación de compuestos con un punto de ebullición bajo los cuales co-eluirían con el disolvente.^{43,44}

Todo esto convierte a estas técnicas en una gran opción en el análisis cualitativo de los *e-liquids* debido a la gran cantidad de compuestos volátiles presentes en esta mezcla. Mientras tanto, la micro extracción en fase sólida, basada en los principios del *head space*, es una herramienta más selectiva ya que permite muestrear solo ciertos compuestos del vapor generado, sirviendo así para un análisis dirigido a una clase específica de compuestos, ya sean hidrocarburos, aldehídos o cetonas, alcoholes, entre otros. Puede ser una buena elección en la identificación de compuestos tóxicos específicos.

Si bien, estas dos modalidades son una gran herramienta para el análisis cualitativo, el análisis cuantitativo incorporando el *head space* ya sea solo o con micro extracción en fase sólida al método analítico puede resultar muy poco útil, ya que, en su uso manual, se puede presentar una alta variabilidad debido a su manipulación y, el uso de un auto-muestreador automático *head space*, eleva el costo, sin olvidar que las fibras utilizadas para la SPME también son costosas.

En un análisis costo-beneficio como el presente proyecto donde requiere de la identificación y conocimiento acerca de los posibles compuestos que pueden presentar las muestras el uso de estas técnicas sería una buena inversión, sobre todo para compuestos de interés toxico como PAHs (hidrocarburos aromáticos policíclicos por sus siglas en inglés) y compuestos carbonílicos. Posteriormente, ya con el conocimiento de los constituyentes, se podrían desarrollar métodos enfocados en la cuantificación de ciertos compuestos sin tener que usar *head space*, SPME y/o espectrometría de masas disminuyendo los costos de análisis rutinarios.

Es interesante resaltar que algunos autores^{11,37,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58} utilizaron tanto la cromatografía de gases y de líquidos acoplada a espectrometría de masas, pero en modo tándem (MS/MS). Donde la relación costo-beneficio es positiva dependiendo el análisis que se quiera realizar. Como un primer acercamiento para conocer los constituyentes y obtener información importante para el análisis de los *e-liquids* es una buena opción, pero no es suficiente esta razón para que entonces todos los laboratorios inviertan en esto. Estos autores discuten las grandes ventajas de esta técnica debido a la gran cantidad de compuestos encontrados, la resolución y selectividad obtenida en sus cromatogramas, pero realmente, comparando con todos los artículos revisados para este

trabajo que utilizaron la espectrometría de masas sencilla, no se quedan atrás en cuestión de sustancias detectadas. No hay que olvidar que la mayoría de los artículos analizados vienen por parte de instituciones universitarias que cuentan con expertos en cromatografía, que, en su ámbito, quieren explorar y desarrollar cosas innovadoras y de vanguardia y es por eso que usan técnicas demasiado especializadas ya que éstas les permiten obtener más información sobre sus análisis.

Creo que es una prioridad, no solo en este proyecto, sino en todo el plan de trabajo del Instituto Nacional de Salud, definir el alcance de los distintos métodos analíticos por usar en un futuro. La opción tándem puede no ser viable en laboratorios de control de calidad debido a que en éstos lo que se desea es la rapidez sobre todo lo demás, pero las universidades e institutos con la capacidad de mantener y usar equipos de este calibre pueden aportar con conocimiento específico sobre analitos que sean de interés por sus propiedades tóxicas y que además presenten un problema de identificación que un método sencillo como CG-FID, CG-MS, HPLC-UV o HPLC-MS no pueda resolver, ayudando a seguir creciendo el catálogo de métodos analíticos y por ende la información con respecto a los *e-liquids*.

En lo que concierne con la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC), ésta se utilizó mayoritariamente en conjunto con la espectrometría de masas (16 autores) o con el detector UV-Vis (11 autores) para el análisis de distintos compuestos. En mi opinión, un análisis utilizando estas dos técnicas juntas daría un análisis muy completo ya que podríamos cuantificar y además tener resultados estructurales. Sin embargo, se destaca de nuevo que éste podría ser un uso que la academia podría dar para casos de analitos específicos de los cuales se desee obtener información por alguna razón en particular, por ejemplo, los productos de degradación que un analito pueda generar ya

que estos resultados pudieran aportar a la investigación biomédica información relevante. No es fácil contar con la capacidad para tener ambos detectores, siendo el espectrómetro de masas acoplado al HPLC, uno de los instrumentos más costosos en la química analítica.

Los autores que hicieron uso del HPLC con el detector UV-Vis la emplearon para la identificación y cuantificación de algunos de los compuestos relacionados con la nicotina^{59,60,61}, compuestos carbonílicos^{15,44,61,62,63,64}, solanesol⁶³, compuestos fenólicos⁶³ y colorantes⁶⁵. Los detectores UV-Vis usan los principios físicos de la espectroscopía para poder medir una respuesta que tiene que ver con la luz (UV-Vis) absorbida por las especies químicas, relacionando ésta con la concentración que se encuentra de cada analito en la muestra pudiendo realizar así una cuantificación (ley de Lambert-Beer-Bouguer).

Muy relacionado con los análisis cromatográficos es importante mencionar el concepto de la derivatización. Este concepto está estrechamente relacionado con la preparación de la muestra y por lo tanto repercute en los métodos analíticos utilizados. La derivatización consiste en realizar una modificación al analito por medio de una reacción química para generar un nuevo producto que presente características que le ayuden para el análisis instrumental que se quiera usar. La regla general para definir cuándo se necesita una derivatización yace en el principio de que el analito no es adecuado para el análisis por la técnica instrumental elegida. Empero, lo primero que se debe realizar es tratar de utilizar todas las posibilidades sin tener que llegar a ésta, ya que al final de cuentas este procedimiento también agrega más variabilidad al método analítico y por ende más fuentes de error al momento de querer validar el método.

En este trabajo, un ejemplo es el de los aldehídos y su derivatización con la 2,4-dinitrofenilhidrazina^{62,63}. Esta reacción consiste en un ataque nucleofílico entre los compuestos carbonílicos con la 2,4-dinitrofenilhidrazina generando las hidrazonas correspondientes de cada compuesto carbonílico. Estas hidrazonas ya pueden ser detectadas en el análisis UV-Vis y de esta manera se puede cuantificar la concentración de distintos compuestos carbonílicos de interés. Como éste, hay muchos otros compuestos a los cuales se les introduce un grupo cromóforo por medio de una reacción química para que sean detectables.

Ahora, en cuanto a la cromatografía acoplada a espectrometría de masas, ésta fue utilizada para analizar sustancias como la γ -butirolactona¹¹, ftalatos^{51,65,67}, parabenos⁶⁵, sales de nicotina⁶⁸, nitrosaminas^{49,52,55,57,69,70}, aldehídos³², carbohidratos^{54,71}, saborizantes^{53,69,72}, hidrocarburos aromáticos policíclicos⁶³ y cafeína⁷². El concepto de este acoplamiento se parece al de la CG-MS, con la diferencia de que el proceso de ionización es distinto ya que el estado físico de los analitos en HPLC es líquido, por lo que tienen que seguir ciertas formas de ionización para poder entrar al espectrómetro de masas y ser analizados.

La mayoría de los métodos analíticos usando HPLC-MS no requirió de una preparación de muestra gracias a que el sistema cromatográfico es capaz de separar e identificar los analitos generalmente sin necesidad de una derivatización, la versatilidad que presentan la columna, la fase móvil y el detector es suficiente para poder separar la mezcla e identificar. Esto no es sorpresa, la mayoría de los análisis por HPLC, especialmente en la industria farmacéutica, son conocidos como "*dilute-and-shoot*" donde solamente se diluye la muestra que contiene los analitos de interés y se procede a la inyección. En los artículos encontrados respecto al tema no fueron la excepción y se ocupó

predominantemente esta modalidad. Generalmente solo se buscaba que el *e-liquid* fuera soluble en las fases móviles propuestas. Sin embargo, es importante mencionar que la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas carece de bibliotecas universales que se puedan usar para identificar; debido a que las formas de ionización son variadas y pueden presentarse distintos patrones de fragmentación en comparación con la CG, en la cual casi siempre se realiza por impacto electrónico a 70 eV lo cual genera los mismos patrones. Debido a esto es que los autores tuvieron que usar sustancias de referencia para confirmar la presencia de los analitos de interés.

La complejidad del equipo (HPLC-MS) es mayor en comparación con la CG-MS, pero las ventajas que este equipo ofrece pueden valer la pena dependiendo para el uso que se necesite, por ejemplo, en el LANCIC-IQ se cuenta con un equipo HPLC acoplado a un espectrómetro de masas ESI-QToF-MS, el cual combina dos analizadores de masa. Si bien, el uso de este equipo requiere de una ardua capacitación, y no sería muy viable de implementar en un laboratorio de control de calidad debido a su costoso mantenimiento, hace posible que el LANCIC aporte análisis de vanguardia en el giro de la identificación de compuestos en los *e-liquids* como drogas que aún no sean conocidas y generen más daño al usuario. La alta sensibilidad y capacidad para generar patrones de fragmentación (MS/MS) que permitan elucidar esos compuestos.

En el desarrollo de esta discusión se observa que la estrategia debe residir en una combinación de todas las técnicas que se presentan ya que al momento de trabajarlas en conjunto se pueden obtener resultados muy completos, siempre tomando en cuenta la capacidad económica de los laboratorios futuros que se dedicarán a estos análisis. Poniendo de manifiesto la necesidad de un trabajo en equipo importante entre las industrias, el gobierno y la academia.

Para finalizar esta sección, hablaremos de algunos artículos^{34,73,74,75} que realizaron el análisis a los *e-liquids* utilizando métodos analíticos más modernos y que en este trabajo solamente tienen el fin de mostrar el avance de la instrumentación analítica. Wu⁷³ y Hahn⁷⁴ emplearon la resonancia magnética nuclear (RMN) como un método alternativo a la cromatografía con el fin de compararlos, sin embargo, encontraron dificultades en sus análisis de cannabinoides y nicotina respectivamente en los *e-liquids* debido a la enorme diferencia en las concentraciones de la matriz y los componentes activos y al traslape de las señales obtenidas en el análisis. Una de las ventajas que estos autores resaltan para los análisis por RMN sobre la cromatografía es que en un solo experimento se puede obtener información de varios analitos. También, los análisis por RMN tienen una mejor reproducibilidad, requieren de una menor preparación de muestra y son más rápidos. Como en todo, existen ventajas y desventajas, el problema con la RMN es que el uso y manejo de estos equipos es complejo, con muchas precauciones y físicamente requieren de un mayor espacio en el laboratorio. De donde se concluye poco viable de implementar en un laboratorio de control de calidad en comparación con los equipos cromatográficos, tal vez, los fines de estos estudios tienen más cabida en investigación de cosas específicas que en que sirvan como herramientas para poder controlar de manera rápida y eficiente la manufactura de los cigarrillos electrónicos.

Otra técnica que emplearon dos autores^{34,75} fue la CG-IMS (por sus siglas en inglés *ion mobility spectrometry*). Si bien, el análisis realizado con esta técnica representa un menor costo en comparación con la MS, Augistini³⁴ menciona que los tiempos de retención y el espectro obtenido con esta técnica no proporciona tanta información como un espectro de masas, por lo tanto, siempre se necesita hacer una

comparación con estándares de referencia para confirmar la presencia de los analitos, ya que aún no existe una base de datos tan grande y confiable como la hay para espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases. En un futuro, esta técnica podría ser una de las ideales para el análisis de *e-liquids* como un control de calidad debido a su menor costo en comparación con la MS, antes bien, se necesita seguir avanzando en la tecnología de ésta.

Finalmente, hubo un autor³⁵ que realizó un análisis por cromatografía bidimensional (CGxCG) para analizar compuestos volátiles y tóxicos. Consiste en usar dos columnas en vez de una para realizar la separación, donde estas dos columnas están conectadas por un modulador. Esto permite que la separación de los analitos sea más eficaz y así obtener una mejor resolución en los picos. La ventaja que presenta esta cromatografía bidimensional es que nos permite analizar compuestos de distintas naturalezas en un solo análisis, así se pueden optimizar los recursos tanto para el análisis como para la preparación de muestra. Como esta modalidad entrega una mejor resolución, permite el uso de detectores económicos como el FID que tal vez en un análisis común no entregaría buenos parámetros cromatográficos. Patel⁵ logró identificar demasiados compuestos empleando esta técnica, aportando con un gran avance a los compuestos que se pueden presentar en los *e-liquids* e identificando los que representan un riesgo para el ser humano.

3.2. Compuestos encontrados en los cigarrillos electrónicos

A continuación, se presenta un cuadro que muestra los compuestos identificados. Algunos de ellos fueron cuantificados, por ejemplo, el 70% de los autores cuantificaron la nicotina o sales de nicotina. Holt¹¹ se interesó por cuantificar la concentración de γ -butirolactona, Kim⁷⁶ cuantificó PAHs, Wei⁶⁵ ftalatos, y otros autores^{49,52,63,77} compuestos como nitrosaminas y alcaloides relacionados con el tabaco por

mencionar a unos cuantos. Es importante mencionar que no todos los autores realizaron un mapeo de los *e-liquids*, algunos solamente tenían interés en ciertas sustancias.

Se encontró una cantidad extensa de compuestos, algunos de ellos tóxicos como el benceno, lo que da pie a pensar que estos dispositivos electrónicos representan un riesgo enorme para el ser humano debido a las interacciones negativas que pueden existir entre todos esos compuestos y las células humanas. Estos temas se discutirán más adelante. En la tabla 1 se presentan los veintiséis compuestos más encontrados por los autores, sin embargo, en el anexo 1 se presenta toda la lista completa de compuestos identificados.

3.3. Toxicidad de los compuestos encontrados y la problemática que representan los cigarrillos electrónicos en México

3.3.1. Problemas fisiológicos relacionados con el uso de cigarrillos electrónicos

La tabla 1 nos expone la enorme cantidad de compuestos que se han identificado en los *e-liquids*. El problema principal que destacan todos los autores es que la información toxicológica disponible acerca de estos compuestos encontrados en relación con las vías respiratorias es escasa. Si bien, es cierto que muchos de los saborizantes o disolventes usados para los *e-liquids* son empleados en la producción de productos alimenticios, por mencionar algunos el propilenglicol, mentol, ácido esteárico, etanol, pineno, limoneno, linalool, vainillina, furfural, maltol, etil vainillina, esto no significa que el uso de éstos en la manufactura de *e-liquids* sea segura.

La presencia y concentraciones de benceno, nitrosaminas, acetaldehído, formaldehído, cloroformo y carbohidratos en ciertos líquidos son de especial interés. Éstas han sido sustancias que ya desde hace unos años se sabe que son tóxicas e inclusive algunas teratogénicas, y al parecer a esta industria no le importa usarlas con tal de poder generar ventas y ganancias a un precio de producción barato, lo cual cuestiona mucho la ética de estos manufactureros y la increíble negligencia de los usuarios.

Como se mencionó en puntos anteriores y en los antecedentes, muchos de los saborizantes utilizados en la manufactura de los alimentos y fragancias seguramente son utilizados en la creación de los *e-cigs* y los *e-liquids*. Esto tiene una repercusión grave que concierne a las vías respiratorias y que se explica ahondando en la interacción de estos compuestos con el cuerpo humano.

Para la digestión, absorción y expulsión de nutrientes y desperdicios obtenidos de los alimentos, el estómago y los intestinos cuentan con las condiciones necesarias para realizar estas actividades. Por ejemplo, tienen membranas y recubrimientos gruesos que le permiten alojar un ácido (estómago) el cual digiere los alimentos y posteriormente los intestinos tienen las características necesarias (pH, microorganismos benéficos) para llevar la absorción de los nutrientes a la sangre y desechar los desperdicios. Mientras tanto, las vías respiratorias constituidas por la nariz, pulmones y a una escala más pequeña los bronquios y los alveolos tienen la función de regular el intercambio del oxígeno del aire por el dióxido de carbono generado por nuestras células después de utilizar la glucosa para generar energía.

Este proceso es tan vital que las células del organismo empiezan a morir en cuestión de segundos si éste se ve comprometido. Para esto, las células cuentan con las características óptimas para realizarlo, las membranas tan delgadas que recubren los alveolos son compatibles con la difusión de los gases lo que permite que el oxígeno y el CO₂ puedan intercambiarse, además de que están conectados directamente con el sistema circulatorio ya que éste necesita disponer rápidamente del oxígeno para llevarlo a todo el cuerpo.^{78,79}

Después de conocer un poco acerca de las funciones del estómago y de los pulmones, podemos observar que las células del aparato respiratorio son más delicadas en comparación con las del estómago, pero ¿cuál es la gravedad del asunto? Bueno, ésta radica en las consecuencias que los compuestos en los *e-liquids* causan en las distintas células. En el estómago, los saborizantes y aditivos, en ciertas concentraciones, no representan un riesgo gracias a todo lo ya explicado acerca de las células estomacales e intestinales. Pero en los bronquios y alveolos la situación se agrava, la inhalación de los mismos compuestos,

en las mismas concentraciones o incluso menores, puede causar un daño impresionante debido a que como no se cuenta con una protección contra estas sustancias, la interacción entre los compuestos y las células provoca muchas consecuencias que se explican en párrafos posteriores. El punto de la discusión de estos párrafos y los posteriores es demostrar que, aunque muchos saborizantes y aditivos utilizados para los alimentos sean seguros, no significa que lo sean para el sistema respiratorio.

En el año 2019 el CDC publicó una nueva enfermedad relacionada con el uso del cigarrillo electrónico conocida como EVALI (*E-cigarette or Vaping use-Associated Lung Injury* por sus siglas en inglés) que provoca síntomas parecidos a los de una neumonía: tos, fiebre, escalofríos y dificultad para respirar y que puede ocasionar la muerte. En Estados Unidos han existido un total de 2807 casos de EVALI de los cuales 68 concluyeron en muerte. Es preciso señalar que aproximadamente el 76% de estos pacientes tenía menos de 35 años. Se detectó la presencia de acetato de vitamina E en los pulmones de estos fumadores, una sustancia de la cual no se sabe con certeza como afecta a las vías respiratorias, al igual que los demás compuestos, pero que al parecer son negativas para la salud¹¹.

Ween¹², Behas¹⁵ y Noel¹⁶, realizaron análisis toxicológicos en células control para observar los daños que los compuestos involucrados con los *e-liquids* pueden ocasionar. Ween encontró que los fibroblastos pulmonares aumentaban de tamaño, igualmente había una pérdida significativa de la función de barrera endotelial; aunado a esto observó indicadores relacionados con la inflamación pulmonar que resultaban en apoptosis. Esto lo adjudica a la presencia de saborizantes que en su estructura presentan por lo menos un anillo de benceno o grupos funcionales que puedan reaccionar debido a su naturaleza oxidativa,

llevando a un incremento del estrés oxidativo, afectación de los macrófagos encargados de la defensa contra cuerpos extraños y una producción de ciertos metabolitos que pueden fragmentar el ADN y causar muerte celular.

Se debe mencionar que el benceno, ya conocido por ser un agente carcinógeno fue encontrado en todas las muestras analizadas de 7 trabajos de los 71, lo que representa una gran cantidad de cigarrillos comerciales ya que en promedio se analizaban de cuatro a quince *e-liquids* por artículo.

Palmisani¹⁴ realizó cuantificaciones de benceno en estos líquidos, remarcó que los niveles de benceno encontrados son preocupantes, la exposición para que el benceno no afecte en gran manera al usuario debe estar entre los 0.0000182 mg/kg/día, indicando que la exposición de un usuario que inhala aproximadamente 3 mL de *e-liquid* al día es de entre 0.00036-0.00151 mg/kg/día. En los números se observa el enorme riesgo de vapear, la exposición al benceno derivada de esta fuente es muy elevada, tomando en cuenta que los usuarios vapean casi todos los días, esto es uno de los indicadores que nos permiten entender que los cigarrillos electrónicos son un producto peligroso.

Behas¹⁵ reporta el caso de una mujer que fue diagnosticada con neumonía lipoidea exógena siete meses después de haber empezado a usar los cigarrillos electrónicos. En especial, este autor observó que el cinamaldehído y el 2-metoxicinamaldehído causaron muerte celular en las células control que analizaron. Confirmando así lo que Ween menciona acerca de los compuestos con un anillo de benceno, ya que el cinamaldehído y el 2-metoxicinamaldehído contienen uno en su estructura. Finalmente, Noel¹⁶ observó de igual manera que el cinamaldehído es una sustancia muy tóxica y que además puede

ocasionar cáncer. Este autor menciona acerca del riesgo de inhalar etanol, el cual ocasiona una irritación en las células alveolares que puede evolucionar en una disminución de las capacidades pulmonares y propiciar las infecciones bacterianas orofaríngeas.

3.3.2. Escasa calidad y compuestos peligrosos presentes en los e-liquids

Algunos autores^{11,13,14,33,45,59,71,80} concuerdan en que la manufactura de los cigarrillos electrónicos carece de controles de calidad y supervisión puesto que, en los análisis realizados encontraron sustancias como nitrosaminas, alcaloides relacionados con el tabaco, propilenglicol, acetales de los cuales su presencia se adjudica a un mal control y uso de las materias primas y un mal manejo y resguardo del producto terminado. Sumado a esto, el uso de ciertas sustancias como saborizantes puede que no sea el correcto debido, primero, a la toxicidad que representan estas sustancias solas y segundo, las reacciones químicas que pueden ocurrir con los disolventes utilizados (propilenglicol y glicerina). Apoyando esto, Lim⁴¹ da a notar la poca calidad en estos productos debido a la presencia de compuestos volátiles orgánicos, los cuales son peligrosos para el usuario y que él relaciona con el empleo de hidrocarburos preterogénicos como disolventes para la extracción de saborizantes o nicotina de las plantas.

Un ejemplo de la pésima manufactura de los *e-cigs* es la presencia de aldehídos. Patel³⁵ observó que una concentración de los aldehídos presentes en los *e-liquids* reacciona con el PG y la glicerina para formar sustancias que resultan más tóxicas, entre ellas algunos acetales³⁶ como el benzaldehído PG acetal, piperonal PG acetal, etil vainillina PG acetal, cinamaldehído PG acetal. Fagan³² relacionó la presencia de aldehídos con el contenido tan alto de carbohidratos que encontró en su análisis,

halló una correlación estadística entre la cantidad de aldehídos y carbohidratos, las muestras que presentaban menos concentración de carbohidratos eran las que presentaban más aldehídos, llevando a la conclusión de que éstos eran precursores a los aldehídos. Sumado a los aldehídos, Kim⁷⁶, encontró la presencia de hidrocarburos aromáticos policíclicos, de los cuales algunos de ellos ya están catalogados por la FDA como sustancias peligrosas y tóxicas. Wei⁶⁵ reporta el hallazgo de ftalatos, fosfatos y parabenos, de los cuales menciona que pueden repercutir causando ciertas interferencias con el sistema endócrino y las hormonas, llevando a consecuencias como cáncer, neurotoxicidad y problemas reproductivos. Liu¹³ encontró sustancias derivadas del arsénico en los *e-liquids*. El arsénico representa un riesgo al ser ingerido por el ser humano, siendo mayor al ser inhalado. Lo más preocupante que remarca este autor es que no puede imaginar las condiciones en las que manufacturan estos productos que hay rastros de especies de arsénico presentes.

Omaiye⁸¹, después de realizar el análisis a los *e-liquids*, reportó que las concentraciones de saborizantes utilizados eran impresionantemente altas, por ejemplo, el triacetín, usado en cosméticos no debe pasar el 2%, mientras que en los *e-liquids* se hallaba en valores de 4.4%. Lo mismo ocurrió con el etil maltol, que en productos alimenticios no debe rebasar el 0.015% y en los *e-liquids* sobrepasaba en 60% esta indicación. Así mismo, diversos autores^{33,45} reportaron en sus análisis que el limoneno y el pineno causaron irritación y estrés oxidativo en ratones, la 2,3-butanodiona y la 2,3-pentanodiona causaron bronquitis obliterante, la ionona y el mentol causaron síntomas parecidos al asma o dificultad para respirar; lo que confirma que el metabolismo de estos saborizantes no es el mismo ingerido que inhalado.

Por otro lado, algunos investigadores^{49,52,63,77} realizaron análisis para identificar y cuantificar nitrosaminas en los *e-liquids*. Estos compuestos significan un riesgo apremiante para las personas que vapean debido a que se conoce que la N-nitrosornicotina y la 4-(metilnitrosoamino)-1-(3-piridona)-1-butanona son agentes carcinógenos. Una de las razones por las cuales estas nitrosaminas están presentes es debido a que la nicotina usada para los *e-cigs* muy probablemente sea extraída de la planta del tabaco y no generada sintéticamente, lo cual hace que alcaloides relacionados con el tabaco como la cotinina, anabasina, anatabina, nornicotina aparezcan en los líquidos. Como no se realizan controles de proceso en la manufactura, los niveles de estos precursores a las nitrosaminas no son cuantificados y esto da cabida a que las nitrosaminas se produzcan debido a su alta concentración⁷⁷. No hay mucho que mencionar, el hecho de que compuestos como éstos y el benceno estén presentes en los cigarrillos electrónicos solamente da pie a concluir que el riesgo de presentar una enfermedad pulmonar grave es inminente.

Aunque el fin del trabajo se centre en compuestos orgánicos no está demás mencionar que Beauval⁸² identificó la presencia de metales como aluminio, cobre, manganeso, níquel, plomo, cadmio, cromo, arsénico, talio y antimonio en los *e-liquids*. Ya se conocen las repercusiones de los metales pesados en el cuerpo humano, y si ingeridos representan un peligro grave, se puede inferir que inhalados tienen un efecto peor sobre las células pulmonares, llevando a enfermedades como cáncer, enfisema pulmonar e irritación. Sería muy enriquecedor realizar un trabajo acerca del análisis de los metales pesados en *e-liquids*, estas sustancias también tienen un interés muy grande debido a lo tóxicas que pueden ser.

3.3.3. Compuestos con un perfil adictivo identificados en los *e-liquids*

Holt¹¹ analizó específicamente la concentración de γ -butirolactona motivado en que varios estudios han encontrado que esta sustancia en conjunto con la inhalación de etanol puede representar un riesgo de aumentar la probabilidad de causar una adicción a estos aparatos. Ambas sustancias presentes en concentraciones considerables en los *e-liquids*.

Harvanko⁶⁸ centró su análisis en las sales de nicotina. Los cigarrillos electrónicos pueden comprarse con cierto porcentaje de nicotina, pero los fabricantes han logrado encontrar la forma de incluir la nicotina en una presentación que este autor presenta como más adictiva debido a que esta opción provee una satisfacción más elevada para los usuarios, además de que la cantidad real disponible de nicotina puede ser mayor comparada con los *e-cigs* que contienen nicotina en la forma convencional. Esto conlleva un riesgo, ya que el autor menciona que la acidez de los *e-liquids* que usan estas sales de nicotina es mayor, resultando en una descomposición de los componentes ácidos al momento de vapear el líquido siendo el usuario más susceptible a una irritación de las vías respiratorias.

Fagan³² analizó la concentración de carbohidratos presentes en los *e-liquids*, observando en sus cuantificaciones que las concentraciones de todos los carbohidratos rebasaban el límite superior de cuantificación, concluyendo que la cantidad de azúcar presente en estos líquidos es preocupante debido a las repercusiones que puede tener sobre los alveolos y como puede repercutir en la generación de una adicción a estos aparatos. Diversos autores^{71,83} remarcan que el uso excesivo de saborizantes en los *e-liquids* es para enmascarar el sabor y olor tan amargo que provoca la nicotina, y así conseguir que los usuarios sigan consumiendo sus productos. Estos investigadores cuestionan a las regulaciones americanas ya que, para los cigarrillos comunes, el uso de

saborizantes está prohibido, mientras que para los *e-cigs* no hay ninguna restricción. Teharini⁷² y Lisko⁸⁴ cuantificaron la cafeína en distintos sabores de *e-liquids* concluyendo que el porcentaje de cafeína presente en los líquidos no es tan alto en comparación con el presente en bebidas energéticas o café pero que al final de cuentas es otra sustancia con perfil adictivo presente en los *e-cigs* la cual suma para generar una posible adicción a estos aparatos.

Mas peligrosos los hallazgos que Wu⁷³, Fan³¹ y Peace⁴⁶ obtuvieron después de realizar sus experimentos ya que hallaron la presencia de ocho cannabinoides en total presentes en dieciséis *e-liquids* analizados. Es de importancia mencionar que ninguno de los *e-liquids* analizados reportaban en su etiquetado la presencia de alguno de estos cannabinoides, lo cual solamente realza y confirma el peligro que representan estos aparatos, ya que los riesgos para que se genere una adicción para los usuarios aumenta, y peor aún si esta es la finalidad de los fabricantes, ya que solo remarca una falta de ética en la producción de estas sustancias que termina perjudicando a la población. Sumado a esto, Chan⁸⁵ menciona que existe un riesgo muy grande en los *e-cigs* ya que pueden propiciar el uso y transporte de drogas ilícitas por medio de éstos debido a la facilidad que representa conseguir un cigarrillo electrónico hoy en día y a los laxos controles de calidad que se aplican, repercutiendo y sumando más riesgos para los jóvenes.

Diversos autores^{35,59,63,68} expresan el peligro que encontraron al observar que la concentración de nicotina reportada en la etiqueta de los productos muchas veces no estaba en concordancia con lo que ellos encontraron al momento de analizarla. Han⁶⁸ mostró que en algunos de los *e-liquids* que él analizó, los fabricantes manejaban el nivel de nicotina bajo las leyendas "fuerte", "medio" o "bajo", es imperativo que la concentración de una sustancia como la nicotina esté señalada

claramente para que el usuario conozca totalmente lo que va a consumir. La nicotina es una sustancia que causa distintas consecuencias en el sistema nervioso central y es la responsable de generar la adicción en los productos de tabaco. Es un compuesto regulado en las distintas presentaciones que la usan y que debe cumplir con concentraciones máximas de acuerdo con el producto en cuestión. Debido a las pobres regulaciones aplicables a estos aparatos electrónicos, el hecho que mencionan estos autores es alarmante, ya que no se puede confiar en lo que marcan las industrias de *e-cigs* y más con una sustancia de riesgo como ésta.

Fagan³² también lo menciona en su artículo de análisis de carbohidratos, en donde indica que ningún *e-liquid* comprado mencionaba que contuviera todos los carbohidratos que él identificó y, peor aún las concentraciones tan grandes en las que estaban presentes. Esto es de suma importancia debido a que muchos consumidores no tienen una preparación científica que les permita conocer que podría haber más sustancias en los *e-liquids* que las que reportan en el etiquetado, llevando a que los usuarios piensen que están consumiendo un producto “seguro” ya que no reportan muchas sustancias sospechosas en la etiqueta, incrementando el peligro de provocar enfermedades por culpa del uso de estos aparatos.

CAPÍTULO IV CONCLUSIONES

Después de la recopilación bibliográfica y el análisis crítico de los artículos, se identificaron los distintos métodos analíticos cromatográficos que diversos autores emplearon en el análisis de los líquidos de relleno para los cigarrillos electrónicos.

Asimismo, se dio visibilidad a la problemática en la que está inmersa no solo México sino muchos países con respecto a la falta de regulaciones en la fabricación de los líquidos de relleno que se usan en los cigarrillos electrónicos.

Si bien, el comercio de los cigarrillos electrónicos está prohibido desde el 2008 en México, nuestro país no fue la excepción y el negocio de los cigarrillos electrónicos empezó a crecer. Cuando se prohíbe algo que es un producto estrella y muy consumido en una población, lo único que se consigue es que la calidad de los productos ofrecidos sea nula debido a que los manufactureros no están obligados a cumplir normativas en la producción y distribución, sumando el riesgo que representa tener que venderlos y distribuirlos de manera ilegal, poniendo así en riesgo la vida de los usuarios y de los fumadores pasivos de esa población.

La mayoría de los análisis de *e-liquids* presentados en este trabajo se realizaron en países donde ya se comienzan a tener regulaciones en la manufactura de los cigarrillos electrónicos, aun así, es alarmante la cantidad de compuestos encontrados en los líquidos. Con más razón, es imperativo que México empiece a la brevedad la implementación de regulaciones para estos productos.

Un primer paso que se debe realizar es que las autoridades federales y locales capaciten e instruyan en el tema a sus analistas, para que ellos entiendan todo el trabajo que es necesario realizar con respecto a esto. Uno de los fines de este trabajo es recopilar, ayudar y aportar con un análisis de los métodos cromatográficos utilizados por distintos investigadores alrededor del mundo, para que los laboratorios de las autoridades mexicanas tengan un punto de partida en donde comenzar a regular y exigir controles de calidad en la manufactura de estos productos.

Es responsabilidad de las autoridades y de los científicos que se elijan para trabajar en este asunto establecer los métodos analíticos más viables para implementarlos en nuestro país. En este trabajo se presentaron y analizaron cuestiones importantes sobre los métodos utilizados por investigadores de todo el mundo entre los cuales las autoridades mexicanas pueden profundizar más y conseguir regulaciones útiles. Los controles de calidad están presentes en todo el proceso productivo y tienen una importancia enorme ya que aseguran la calidad de un producto y éstos no deben ausentarse en la elaboración de los *e-cigs*. México debe exigir a las industrias controles imperativos para que los compuestos tóxicos como los aldehídos, derivados del benceno, nitrosaminas, y otros mencionados en este trabajo no estén presentes en la producción de cigarrillos electrónicos.

La prohibición de los cigarrillos electrónicos no es la solución al enorme problema que representan actualmente estos dispositivos, ya que el comercio y consumo de éstos sigue ocurriendo. Si bien, en el 2016, la FDA y la Unión Europea ampliaron su jurisdicción para regular los cigarrillos electrónicos y esto significó un gran paso para controlar el consumo de estas sustancias, el trabajo por realizar en el mundo y más en México aún es arduo. Los cigarrillos electrónicos comenzaron a

comercializarse por el año 2003, lo que quiere decir que han pasado varios años en donde no se ha seguido de cerca la producción de éstos.

La problemática que causan estos cigarrillos electrónicos es parecida en cualquier parte del mundo. Es un mercado que ha crecido demasiado con el paso del tiempo y en el cual los distintos gobiernos no comenzaron a regularlo inmediatamente debido al concepto terapéutico bajo el cual se vendieron estos productos. Las autoridades deben comprometerse con su población y empezar a realizar acciones que le permitan disminuir y controlar los riesgos que estas sustancias representan, todo esto, acompañado de una campaña de concientización sobre los grandes daños que trae consigo el empezar en la práctica del vapeo, y que no todo es tan ideal como lo pintan sus fabricantes

REFERENCIAS

- [1] Gilman, L. *Smoke: A Global History of Smoking*. (2004). Reakiton Books, pp. 9-11.
- [2] Rodríguez, D. *Ilegales y peligrosos: El Gobierno prohíbe por decreto vapeadores y cigarrillos electrónicos en México*. (2022). El País. Recuperado de: <https://elpais.com/mexico/2022-05-31/ilegales-y-peligrosos-el-gobierno-prohibe-por-decreto-vapeadores-y-cigarrillos-electronicos-en-mexico.html>
- [3] Canistro, D., Vivarelli, F., Cirillo, F., et al. *E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk*. (2017). *Scientific Reports*, 7, 2028.
- [4] Galderisi, A., Ferraro, V., Caserotti, M., Quarení, L. et al. *Protecting youth from the vaping epidemic*. (2020). *Pediatric Allergy and Immunology*, 31, pp. 66-68.
- [5] CONAVE. *Aviso Epidemiológico del 2019*. (2019).
- [6] Lerner, CA., Sundar, IK., Yao, H. *Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lungs*. (2015). *PLoS One*, 10, pp. e0116732
- [7] Schwitzer, K., Chen, S., Law, S. *Endothelial disruptive pro-inflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures*. (2015). *American Journal of Physiology*.
- [8] Protano, P., Manigrasso, M., Pasquale, A., Vitali, V. *Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: ultrafine particle pollution and age-related dose assessment*. (2017). *Environment International*, 107, pp. 190-195.

- [9] Kamboj, A., Spiller, H., Casavant, M., Chounthirath, T., Smith, G. *Pediatric exposure to e-cigarettes, nicotine, and tobacco products in the United States*. (2016). *Pediatrics*, 137, pp. e20160041.
- [10] Polo, L. *Fundamentos de cromatografía*. (2015). Dextra Editorial S.L., pp. 179-225.
- [11] Holt, K., Poklis, J., Cobb, O., Peace, R. *Identification of Gamma-Butyrolactone in JUUL Liquids*. (2021). *Journal of Analytical Toxicology*, 45 (8), pp. 892-900.
- [12] Ween, M., Moshensky, A., Thredgold, L., Bastian, N., Hamon, R., Badiei, A., Nguyen, P., Herewane, K., Jersmann, H., Bojanowski, C., Shin, J., Reynolds, P., Alexander, L., Hodge, S. *E-cigarettes and health risks: More to the flavor than just the name*. (2021). *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320 (4), pp. L600-L614.
- [13] Liu, Q., Huang, C., Chris Le, X. *Arsenic species in electronic cigarettes: Determination and potential health risk*. (2020). *Journal of Environmental Sciences*, 91, pp. 168-176.
- [14] Palmisani, J., Abenavoli, C., Famele, M., Di Gilio, A., Palmieri, L., de Gennaro, G., Draisci, R. *Chemical characterization of electronic cigarette (e-cigs) refill liquids prior to EU tobacco product directive adoption: Evaluation of BTEX contamination by HS-SPME-GC-MS and identification of flavoring additives by GC-MS-O*. (2020). *Atmosphere*, 11 (4), art. no. 374.
- [15] Behar, R.Z., Davis, B., Wang, Y., Bahl, V., Lin, S., Talbot, P. *Identification of toxicants in cinnamon-flavored electronic cigarette refill fluids*. (2014). *Toxicology in Vitro*, 28 (2), pp. 198-208.
- [16] Noël, J-C., Rainer, D., Gstir, R., Rainer, M., Bonn, G. *Quantification of selected aroma compounds in e-cigarette products and toxicity evaluation in HUVEC/Tert2 cells*. (2020). *Biomedical Chromatography*, 34, pp. e4761.

- [17] BBC News Mundo. *Por qué estas 7 plantas son consideradas sagradas en el mundo (y qué propiedades se les atribuye)*. (2018). BBC News. Recuperado de: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-44951443>.
- [18] González, J. *La práctica de fumar tabaco entre los indígenas norteamericanos. Síntesis de una práctica milenaria*. (2015). *Arqueología Mexicana*, 133, pp. 82-87.
- [19] Cantrell, J., Huang, J., Greenberg, M., et al. *History and Current Trends in the Electronic Cigarette Retail Marketplace in the United States: 2010-2016*. (2020). *Nicotine & Tobacco Research*, 22, pp. 843-847.
- [20] CASAA. *Historical Timeline of Vaping & Electronic Cigarettes. CASAA Harm Reduction Saves Lives*. Recuperado de: <https://casaa.org/education/vaping/historical-timeline-of-electronic-cigarettes/>.
- [21] Rivera, X. *The carcinogenic effects of acetaldehyde. A current view*. (2016). *Gaceta Mexicana de Oncología*, pp. 231-239.
- [22] BBC News Mundo. *5 e-qugráficos que muestran cómo se ha disparado la venta de cigarrillos electrónicos en el mundo*. (2018). BBC News. Recuperado de: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-44323500>
- [23] Kaplan, M. *Economía criminal y lavado de dinero*. (1996). *Revista jurídica UNAM*. 85.
- [24] Criado, M. *Una jerarquía casi universal de los cinco sentidos*. (2015). *El País*. Recuperado de: https://elpais.com/elpais/2015/01/24/ciencia/1422086221_322820.html
- [25] Sparkman, D., Penton, Z., Kitson, F. Chapter 15 – Esters. (2011). *Gas Chromatography and Mass Spectrometry*, pp. 285-292.

- [26] Persistence Market Research. *Perfume Ingredients Chemicals Market*. Recuperado el 23/02/2022 de: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/perfume-ingredients-chemicals-market.asp>
- [27] Zviely, M. *Aldehydes and Acetals – Part 1*. (2009). Recuperado el 23/02/2022 de: <https://www.perfumerflavorist.com/fragrance/ingredients/article/21858778/aldehydes-and-acetals-part-1>
- [28] Garzon, V. *Guía para la implementación del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (SGA) en las pymes*. (2018). Corporación Universitaria Minuto de Dios, pp. 17-21.
- [29] Wade, L.G. *Química Orgánica*. (2012). Volumen 2, Séptima Edición, Editorial Pearson Education, pp. 807-872
- [30] Eaton, DL., Kwan, LY., Stratton, K. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. (2018). *Toxicology of E-cigarette Constituents*, 5.
- [31] Fan, Y., Zong, X., Liu, J., Ke, X., Huang, Z., Xu, Y. *Development of a fragmentation pattern of synthetic cannabinoids based on electrospray ionization mass spectrometry in positive ion mode to screen synthetic cannabinoids in illicit products*. (2021). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193, art. no. 113723.
- [32] Fagan, P., Pokhrel, P., Herzog, T.A., Moolchan, E.T., Cassel, K.D., Franke, A.A., Li, X., Pagano, I., Trinidad, D.R., Sakuma, K.-L.K., Sterling, K., Jorgensen, D., Lynch, T., Kawamoto, C., Guy, M.C., Laguna, I., Hanes, S., Alexander, L.A., Clanton, M.S., Graham-Tutt, C., Eissenberg, T. *Sugar and aldehyde content in flavored electronic cigarette liquids*. (2018). *Nicotine and Tobacco Research*, 20 (8), pp. 985-992.
- [33] LeBouf, R.F., Burns, D.A., Ranpara, A., Attfield, K., Zwack, L., Stefaniak, A.B. *Headspace analysis for screening of volatile*

- organic compound profiles of electronic juice bulk material.* (2018).
- [34] Augustini, A., Sielemann, S., Telgheder, U. *Strategy for the identification of flavor compounds in e-liquids by correlating the analysis of GCxIMS and GC-MS.* (2021). *Talanta*, 230, art. no. 122318.
- [35] Patel, D., Taudte, R.V., Nizio, K., Herok, G., Cranfield, C., Shimmon, R. *Headspace analysis of E-cigarette fluids using comprehensive two dimensional GC×GC-TOF-MS reveals the presence of volatile and toxic compounds.* (2021). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 196, art. no. 113930.
- [36] Krüsemann, E.J.Z., Pennings, J.L.A., Cremers, J.W.J.M., Bakker, F., Boesveldt, S., Talhout, R. *GC-MS analysis of e-cigarette refill solutions: A comparison of flavoring composition between flavor categories.* (2020). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 188, art. no. 113364.
- [37] Aszyk, J., Kubica, P., Kot-Wasik, A., Namieśnik, J., Wasik, A. *Comprehensive determination of flavouring additives and nicotine in e-cigarette refill solutions. Part I: Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis.* (2017). *Journal of Chromatography A*, 1519, pp. 45-54.
- [38] Herrington, J., Myers, C. *Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles.* (2015). *Journal of Chromatography A*, 1418, pp. 192-199.
- [39] Tierney, P., Karpinski, C., Brown, J., Luo, W., Pankow, J. *Flavour chemicals in electronic cigarette fluids.* (2016). *Tobacco Control*, 25, pp. e-10-e-15.
- [40] Hua, M., Omaiye, E.E., Luo, W. *Identification of Cytotoxic Flavor Chemicals in Top-Selling Electronic Cigarette Refill Fluids.* (2019). *Sci Rep*, 9, 2782.

- [41] Lim, H.-H., Shin, H.-S. *Determination of volatile organic compounds including alcohols in refill fluids and cartridges of electronic cigarettes by headspace solid-phase micro extraction and gas chromatography-mass spectrometry*. (2017). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409 (5), pp. 1247-1256.
- [42] Lim, H.-H., Shin, H.-S. *Measurement of aldehydes in replacement liquids of electronic cigarettes by headspace gas chromatography-mass spectrometry*. (2013). *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 34 (9), pp. 2691-2696.
- [43] Barhdadi, S., Canfyn, M., Merabety, S., Courselle, P., Rogiers, V., Vanhaecke, T., Deconinck, Eric. *Development of a "Freeze-Pour" Sample Preparation Method for the GC Analysis of Semivolatile Flavouring Chemicals Present in E-cigarette Refill Liquids*. (2021). *LC GC EUROPE*, 34, 6, pp. 223-230.
- [44] Sleiman, M., Logue, J., Montesinos, V., Russell, M., Litter, M., Gundel, L., Destailats, H. *Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of harmful chemicals*. (2016). *Environmental Science & Technology*, 50 (17), pp. 9644-9651.
- [45] Girvalaki, C., Tzatzarakis, M., Kyriakos, C.N., Vardavas, A.I., Stivaktakis, P.D., Kavvalakis, M., Tsatsakis, A., Vardavas, C. *Composition and chemical health hazards of the most common electronic cigarette liquids in nine European countries*. (2018). *Inhalation Toxicology*, 30 (9-10), pp. 361-369.
- [46] Peace, M.R., Krakowiak, R.I., Wolf, C.E., Poklis, A., Poklis, J.L. *Identification of MDMB-FUBINACA in commercially available e-liquid formulations sold for use in electronic cigarettes*. (2017). *Forensic Science International*, 271, pp. 92-97.
- [47] Jo, S.-H., Kim, K.-H. *Development of a sampling method for carbonyl compounds released due to the use of electronic*

- cigarettes and quantitation of their conversion from liquid to aerosol.* (2016). *Journal of Chromatography A*, 1429, pp. 369-373.
- [48] Larcombe, A., Allard, S., Pringle, P., Mead-Hunter, R., Anderson, N. and Mullins, B. *Chemical analysis of fresh and aged Australian e-cigarette liquids.* (2022). *Med J Aust*, 216, pp. 27-32.
- [49] Kubica, P. *Ultrasound-assisted solvent extraction of a porous membrane packed sample for the determination of tobacco-specific nitrosamines in the replacement liquids for e-cigarettes.* (2019). *Molecules*, 24 (24), art. no. 4618.
- [50] Aszyk, J., Kubica, P., Woźniak, M.K., Namieśnik, J., Wasik, A., Kot-Wasik, A. *Evaluation of flavour profiles in e-cigarette refill solutions using gas chromatography–tandem mass spectrometry.* (2018). *Journal of Chromatography A*, 1547, pp. 86-98.
- [51] Moldoveanu, S.C., Yerabolu, R. *Critical evaluation of several techniques for the analysis of phthalates and terephthalates: Application to liquids used in electronic cigarettes.* (2018). *Journal of Chromatography A*, 1540, pp. 77-86.
- [52] Lee, Y.-S., Kim, K.-H., Lee, S.S., Brown, R.J., Jo, S.-H. *Analytical method for measurement of tobacco-specific nitrosamines in E-cigarette liquid and aerosol.* (2018). *Applied Sciences*, 8 (12), art. no. 2699.
- [53] Peace, M.R., Stone, J.W., Poklis, J.L., Turner, J.B.M., Poklis, A. *Analysis of a commercial marijuana e-cigarette formulation.* (2016). *Journal of Analytical Toxicology*, 40 (5), pp. 374-378.
- [54] Kubica, P., Wasik, A., Kot-Wasik, A., Namieśnik, J. *An evaluation of sucrose as a possible contaminant in e-liquids for electronic cigarettes by hydrophilic interaction liquid chromatography–tandem mass spectrometry.* (2014). *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 406 (13), pp. 3013-3018.

- [55] Kim, H.-J., Shin, H.-S. *Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.* (2013). *Journal of Chromatography A*, 1291, pp. 48-55.
- [56] Wei, B., Goniewicz, M., Connor, R. *Concurrent Quantification of Emerging Chemicals of Health Concern in e-Cigarette Liquids by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.* (2019). *ACS Omega*, 4, 13, pp. 15364-15372.
- [57] Czoli, C.D., Goniewicz, M.L., Palumbo, M. *Identification of flavouring chemicals and potential toxicants in e-cigarette products in Ontario, Canada.* (2019). *Can J Public Health*, 110, pp. 542-550.
- [58] Auer, A., Kapeller, R., Rothberger, K., Shutte, M. *Ensuring selectivity using retention time modulation by solvent composition, applied to the analysis of phenol in e-liquids.* (2018). *Journal of Chromatography A*, 1574, pp. 122-129.
- [59] Bennani, I., Alami Chentoufi, M., El Karbane, M., Cheikh, A., Bouatia, M. *E-Cigarette Quality Control: Impurity and Nicotine Level Analysis in Electronic Cigarette Refill Liquids.* (2020). *Scientific World Journal*, 2020, art. no. 3050189.
- [60] Barhdadi, S., Desmedt, B., Courselle, P., Rogiers, V., Vanhaecke, T., Deconinck, E. *A simple dilute-and-shoot method for screening and simultaneous quantification of nicotine and alkaloid impurities in electronic cigarette refills (e-liquids) by UHPLC-DAD.* (2019). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 169, pp. 225-234.
- [61] Lee, J., Patra, J., Shin, H. *Analytical methods for determination of carbonyl compounds and nicotine in electronic No-Smoking aid refill solutions.* (2020). *Analytical Biochemistry*, 588, art. no. 113470.

- [62] Lee, M.-H., Szulejko, J.E., Kim, K.-H. *Determination of carbonyl compounds in electronic cigarette refill solutions and aerosols through liquid-phase dinitrophenyl hydrazine derivatization.* (2018). *Environmental Monitoring and Assessment*, 190 (4), art. no. 200.
- [63] Han, S., Chen, H., Zhang, X., Liu, T., Fu, Y. *Levels of Selected Groups of Compounds in Refill Solutions for Electronic Cigarettes.* (2016). *Nicotine and Tobacco Research*, 18 (5), pp. 708-714.
- [64] Qu, Yao., Kim, K., Szulejko, J. *The effect of flavor content on e-liquids in e-cigarette emissions of carbonyl compounds.* (2018). *Environmental Research*, 166, pp. 324-333.
- [65] Korzun, T., Munhenzva, I., Escobedo, J., Strongin, R. *Synthetic food dyes in electronic cigarettes.* (2019). *Dyes and Pigments*, 160, pp. 509-513.
- [66] Wei, B., O'Connor, R.J., Goniewicz, M.L., Hyland, A. *Emerging Chemicals of Health Concern in Electronic Nicotine Delivery Systems.* (2020). *Chemical Research in Toxicology*, 33 (10), pp. 2637-2646.
- [67] Wei, B., Goniewicz, M., Connor, R. *Concurrent Quantification of Emerging Chemicals of Health Concern in e-Cigarette Liquids by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.* (2019). *ACS Omega*, 4, 13, pp. 15364-15372.
- [68] Harvanko, A.M., Havel, C.M., Jacob, P., Benowitz, N.L. *Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids.* (2020). *Nicotine and Tobacco Research*, 22 (7), pp. 1239-1243.
- [69] Kavvalakis, M.P., Stivaktakis, P.D., Tzatzarakis, M.N., Kouretas, D., Liesivuori, J., Alegakis, A.K., Vynias, D., Tsatsakis, A.M. *Multicomponent analysis of replacement liquids of electronic*

- cigarettes using chromatographic techniques.* (2015). *Journal of Analytical Toxicology*, 39 (4), pp. 262-269.
- [70] Flora, J., Wilkinson, C., Sink, K., McKinney, D., Miller, J. *Nicotine-related impurities in e-cigarette cartridges and refill e-liquids.* (2016). *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 39:17-18, pp. 821-829.
- [71] Miao, S., Beach, E.S., Sommer, T.J., Zimmerman, J.B., Jordt, S.-E. *High-intensity sweeteners in alternative tobacco products.* (2016). *Nicotine and Tobacco Research*, 18 (11), pp. 2169-2173.
- [72] Tehrani, M., Newmeyer, M., Rule, A., Prasse, C. *Characterizing the Chemical Landscape in Commercial E-Cigarette Liquids and Aerosols by Liquid Chromatography-High-Resolution Mass Spectrometry.* (2021). *Chemical Research in Toxicology*, 34(10), pp. 2216-2226.
- [73] Wu, N., Danoun, S., Balayssac, S., Malet-Martino, M., Lamoureux, C., Gilard, V. *Synthetic cannabinoids in e-liquids: A proton and fluorine NMR analysis from a conventional spectrometer to a compact one.* (2021). *Forensic Science International*, 324, art. no. 110813.
- [74] Hahn, J., Monakhova, Y.B., Hengen, J., Kohl-Himmelseher, M., Schössler, J., Hahn, H., Kuballa, T., Lachenmeier, D.W. *Electronic cigarettes: Overview of chemical composition and exposure estimation.* (2014). *Tobacco Induced Diseases*, 12 (1), art. no. 23.
- [75] Budzynska, E., Sielemann, S., Puton, J., Surminski, A. *Analysis of e-liquids for electronic cigarettes using GC-IMS/MS with headspace sampling.* (2020). *Talanta*, 209, art. no. 120594.
- [76] Kim, D.-Y., Lee, B.-E., Shin, H.-S. *Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in smoking cessation aids by using high-performance liquid chromatography.* (2021). *Analytical Biochemistry*, 617, art. no. 114119.

- [77] Palazzolo, D., Nelson, J.M., Hudson, Z. *The use of HPLC-PDA in determining nicotine and nicotine-related alkaloids from E-liquids: A comparison of five E-liquid brands purchased locally.* (2019). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16 (17), art. no. 3015.
- [78] National Digestive Diseases Information Clearinghouse. *El aparato digestivo y su funcionamiento.* (2008). NDDIC, No. 08-2681S, pp. 1-6.
- [79] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. *Guía de NIOSH sobre entrenamiento en espirometría.* (2007). CDC, T15-0H-071-25, pp. 1-9.
- [80] Bansal, V., Kim, K.-H. *Review on quantitation methods for hazardous pollutants released by e-cigarette (EC) smoking.* (2016). *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 78, pp. 120-133.
- [81] Omaiye, E.E., Luo, W., McWhirter, K.J., Pankow, J.F., Talbot, P. *Electronic Cigarette Refill Fluids Sold Worldwide: Flavor Chemical Composition, Toxicity, and Hazard Analysis.* (2020). *Chemical Research in Toxicology*, 33 (12), pp. 2972-2987.
- [82] Beauval, N., Antherieu, S., Soyeux, M., Gengler, N., Grova, N., Howsam, M., Hardy, E.M., Fischer, M., Appenzeller, B.M.R., Goossens, J.-F., Allorge, D., Garçon, G., Lo-Guidice, J.-M., Garat, A. *Chemical evaluation of electronic cigarettes: Multicomponent analysis of liquid refills and their corresponding aerosols.* (2017). *Journal of Analytical Toxicology*, 41 (8), pp. 670-678.
- [83] Aszyk, J., Woźniak, M.K., Kubica, P., Kot-Wasik, A., Namieśnik, J., Wasik, A. *Comprehensive determination of flavouring additives and nicotine in e-cigarette refill solutions. Part II: Gas-chromatography–mass spectrometry analysis.* (2017). *Journal of Chromatography A*, 1517, pp. 156-164.

- [84] Lisko, J., Lee, G., Kimbrell, J., BS, Rybak, M., Blasini, L., Watson, C. *Caffeine Concentrations in Coffee, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids*. (2017). *Nicotine & Tobacco Research*, 19, 4, pp. 484–492.
- [85] Chan, K., Harun, H. *Identification of illicit drugs in vapes by GC-MS*. (2017). *Australian Journal of Forensic Sciences*, 49:6, pp. 650-659.
- [86] El-Hellani, A., Salman, R., El-Hage, R., Talih, S., Malek, N., Baalbaki, R., Karaoghlanian, N., Nakkash, R., Shihadeh, A., Saliba, N.A. *Nicotine and carbonyl emissions from popular electronic cigarette products: Correlation to liquid composition and design characteristics*. (2018). *Nicotine and Tobacco Research*, 20 (2), pp. 215-223.
- [87] Hutzler, C., Paschke, M., Kruschinski, S., Henkler, F., Hahn, J., Luch, A. *Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes*. (2014). *Archives of Toxicology*, 88 (7), pp. 1295-1308.
- [88] Etter, J.-F., Zäther, E., Svensson, S. *Analysis of refill liquids for electronic cigarettes*. (2013). *Addiction*, 108, pp. 1671-1679
- [89] Cromwell, B., Mota, L., Levine, M. *Detection of Potentially Toxic Additives in Electronic Cigarettes and Cigarette Flavourings*. (2020). *Analytical Letters*, 53:9, pp. 1407-1415
- [90] Oh, J., Shin, H. *Identification and Quantification of Several Contaminated Compounds in Replacement Liquids of Electronic Cigarettes by Gas Chromatography–Mass Spectrometry*. (2015). *Journal of Chromatographic Science*, 53, pp. 841–848.
- [91] Krusemann, E., Pennings, J., Cremers, J., Bakker, F., Boesveldt, S., Talhout, R. *GC-MS analysis of e-cigarette refill solutions: A comparison of flavoring composition between flavor categories*.

- (2020). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 288, art. no. 113364.
- [92] Behar, R.Z., Davis, B., Wang, Y., Bahl, V., Lin, S., Talbot, P. *Distribution, quantification and toxicity of cinnamaldehyde in electronic cigarette refill fluids and aerosols*. (2016). *Tobacco Control*, 25, pp. ii94-ii102.
- [93] Regueiro, J., Giri, A., Wenzl, T. *Optimization of a Differential Ion Mobility Spectrometry-Tandem Mass Spectrometry Method for High-Throughput Analysis of Nicotine and Related Compounds: Application to Electronic Cigarette Refill Liquids*. (2016). *Analytical Chemistry*, 88 (12), pp. 6500-6508.
- [94] El-Hage, R., El-Hellani, A., Salman, R., Talih, S., Shihadeh, A., Saliba, N. *Fate of pyrazines in the flavored liquids of e-cigarettes*. (2018). *Aerosol Science and Technology*, 52:4, pp. 377-384.
- [95] Erythropel, H., Jabba, S., DeWinter, T., Mendizabal, M., Anastas, P., Jordt, S., Zimmerman, J. *Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts With Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids*. (2019). *Nicotine & Tobacco Research*, 21, pp. 1248-1258.
- [96] Eddingsaas, N., Pagano, T., Cummings, C., Rahman, I., Robinson, R., Hensel, E. *Qualitative Analysis of E-Liquid Emissions as a Function of Flavor Additives Using Two Aerosol Capture Methods*. (2018). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15 (2), 323.
- [97] Silinski, M., Uenoyama, T., Coleman, D., Blake, J., Thomas, B., Marusich, J., Jackson, K., Meredith, S., Gahl, R. *Analysis of Nicotine and Non-nicotine Tobacco Constituents in Aqueous Smoke/Aerosol Extracts by UHPLC and Ultraperformance Convergence Chromatography - Tandem Mass Spectrometry*. (2020). *Chemical Research in Toxicology*, 33 (12), pp. 2988-3000.

- [98] Sassano, F., Davis, E., Keating, J., Zorn, B., Kochar, T., Wolfgang, M., *Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay*. (2018). PLoS Biol, 16 (3), e2003904.
- [99] Sparkman, D., Penton, Z., Kitson, F. *Chapter 2 – Gas Chromatography*. (2011). Gas Chromatography and Mass Spectrometry, pp. 15-83.
- [100] Abián, J., Carrascal, M., Gay, M. *Introducción a la Espectrometría de Masas para la caracterización de péptidos y proteínas en Proteómica*. (2008). Proteómica, Número 2, pp. 16-32.
- [101] Kusmierek, K., Chawatko, G., Glowacki, R., Kubalczyk, P., Blad, E. *Ultraviolet derivatization of low-molecular-mass thiols for high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis analysis*. (2011). Journal of Chromatography B, 879, pp. 1290-1307.

