

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE  
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA**

**INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL POR PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Evaluación de la resistencia eléctrica transepitelial en cocultivo de células  
A549 y THP-1 por la exposición de líquidos y condensados de líquidos de  
vapeo**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOLOGÍA**

Que presenta la Alumna:  
**Carreón Cruz María del Carmen**  
Matrícula: 2203059690

Asesora externa  
Dra. Yazmín Debray García  
(Ced. Prof. 13560839)

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.  
Departamento de Investigación en Toxicología y Medicina

Asesor interno  
M en EA. Ezel Galindo Pérez  
(No. Eco. 44093)  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud.  
Departamento el hombre y su ambiente  
Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco.

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	3
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b> .....	6
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	7
<b>Objetivos específicos</b> .....	7
<b>ANTECEDENTES</b> .....	8
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	11
1.Cultivos celulares .....	11
2. Exposición a líquidos y condensados de líquidos de vapeo.....	11
3. Análisis de Resultados .....	13
<b>Resultados</b> .....	13
<b>Discusión</b> .....	26
<b>Conclusiones</b> .....	27
<b>Referencias</b> .....	28

## Resumen

El uso de vapeadores ha aumentado significativamente, especialmente entre adolescentes y jóvenes, por su diversidad de sabores y diseños atractivos. Sin embargo, estos dispositivos presentan riesgos considerables para la salud respiratoria. Diversos estudios han demostrado que los componentes químicos de los líquidos y condensados de vapeo pueden inducir daño pulmonar, como inflamación, estrés oxidativo, y alteración de la barrera epitelial pulmonar. Esta barrera, fundamental para proteger los pulmones, puede evaluarse mediante la técnica de resistencia eléctrica transepitelial (TEER), que permite cuantificar la integridad celular y la función de unión entre células epiteliales. En esta investigación, se evaluó el efecto de distintos líquidos y condensados de vapeo sobre la TEER en un cocultivo de células A549 y THP-1, expuestos a saborizantes como mora, chocolate, tabaco, THC y acetato de vitamina E (VEA). Se observó una disminución progresiva de la TEER en todos los tratamientos, lo que sugiere una pérdida de la integridad de la barrera epitelial. Los efectos fueron más pronunciados en los condensados que en los líquidos, sugiriendo una transformación a compuestos más tóxicos tras el calentamiento. Particularmente, los tratamientos con THC y VEA mostraron un efecto citotóxico significativo, lo que puede relacionarse con enfermedades pulmonares como EVALI (Lesión Pulmonar Asociada al uso de Cigarrillos Electrónicos o productos de vapeo). Además, los saborizantes frutales y de tabaco también indujeron daño epitelial, posiblemente por compuestos como diacetilo o benzaldehído. La disminución de TEER está asociada con mayor permeabilidad de la barrera, facilitando la entrada de patógenos y promoviendo respuestas inflamatorias iniciales, que pueden conllevar al desarrollo de enfermedades.

**Palabras clave:** Vapeo, THP-1, A549, cocultivo, barrera epitelial pulmonar, Resistencia eléctrica transepitelial (TEER).

## INTRODUCCIÓN

En México, cada día mueren 118 personas a causa de enfermedades relacionadas al uso del tabaco, 65 mil muertes anuales que podrían ser evitadas (Gobierno del Estado de México, 2022). Hoy en día, los cigarrillos tradicionales no son la única forma de adicción, existen otros dispositivos, como los Sistemas Electrónicos de Administración de Nicotina (SEAN). Aunque se sigue estudiando el daño que pueden causar estos dispositivos a la salud pública, se sabe que pueden causar daños respiratorios (Allen *et al.*, 2016; Alvear *et al.*, 2017).

De acuerdo con una encuesta realizada por la Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC) reportó en 2022 que por lo menos 5.02 millones de personas entre los 12 y 65 años alguna vez han usado los vapeadores en algún punto de su vida, mientras que 975 mil continúan con su uso. Además, los principales consumidores son adolescentes y jóvenes, ya que les llama la atención los diferentes tipos de sabores y diseños llamativos (American Cancer Society Cancer Action Network, 2020; COFEPRIS, 2022).

Sin embargo, el aumento del uso de estos vapeadores ha generado preocupaciones sobre su impacto en la salud respiratoria, debido a que llegan a padecer enfermedades respiratorias como asma, neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), brote de lesiones pulmonares asociadas al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo (EVALI), bronquitis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); las cuales pueden ocasionar hospitalizaciones, ventilación mecánica e incluso la muerte (Camacho *et al.*, 2019; COFEPRIS, 2021). Entre los compuestos asociados con EVALI destacan el Acetato de Vitamina E (VEA) y el tetrahidrocannabinol (THC), los cuales han sido identificados como sustancias responsables de generar lesiones pulmonares graves al ser inhalados (CDC, 2019).

Los cigarrillos electrónicos (e-cigs) también conocidos como dispositivos de vapeo o vapes funcionan con baterías que vaporizan una formulación de líquido (e-líquido) el cual contiene diversas sustancias químicas que pueden dañar

gravemente el sistema respiratorio a corto y largo plazo (Davis *et al.*, 2021). Cuando se inhalan los aerosoles producidos por estos dispositivos, se introducen en los pulmones sustancias tóxicas que irritan las vías respiratorias, disminuyendo el oxígeno en la sangre, lo cual puede provocar inflamación y mayor producción de mucosidad, alterando la función de las células que protegen el pulmón de diversas infecciones y enfermedades. Además de generar estrés oxidante en las células pulmonares, lo que incrementa el riesgo de desgarres, pérdida de la estructura del tejido pulmonar, así como tumores y cáncer pulmonar (Neumológica, 2023; Martínez-Laderas *et al.*, 2023).

En el sistema respiratorio se encuentran los pulmones, los cuales están protegidos de una capa de células que defiende a éstos, de microbios y partículas dañinas; se conoce como barrera epitelial pulmonar, está ubicada en los alvéolos y es esencial para el intercambio de gases entre el aire y la sangre (Aghapour *et al.*, 2017). Esta barrera está formada por neumocitos tipo I, células endoteliales capilares y membranas basales (Kaval, 2017). Sin embargo, factores como la exposición al aerosol de los cigarrillos electrónicos pueden comprometer la integridad de esta barrera, alterando su función y predisponiendo a enfermedades respiratorias (Aghapour *et al.*, 2017). Para evaluar la integridad de la barrera epitelial *in vitro*, se emplea la medición de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Esta técnica cuantifica la resistencia al paso de corriente eléctrica a través de un monocapa celular, proporcionando información precisa sobre la permeabilidad y la función de barrera del epitelio (Nicolas, 2021).

En este tipo de estudios, se realizan con modelos celulares como las células A549, derivadas de un adenocarcinoma pulmonar humano, que presentan características funcionales similares a las células alveolares tipo II. Por su parte, las células THP-1 son una línea celular de monocitos humanos que, bajo estímulos específicos, pueden diferenciarse en macrófagos maduros o células dendríticas, siendo útiles para evaluar la respuesta inmunológica *in vitro* (Petpiroon, 2023; Chanput *et al.*, 2015).

En investigaciones recientes, la medición de TEER se ha consolidado como una herramienta clave funcional para evaluar la integridad de las uniones celulares y monitorear, en tiempo real, los efectos de diversos compuestos sobre la barrera

epitelial o endotelial (Aghapour *et al*, 2017). El uso combinado de líneas celulares A549 y THP-1 ha permitido profundizar en el estudio de los efectos biológicos inducidos por la exposición a líquidos y condensados de cigarrillos electrónicos (Martinez-Ladera, *et al.*,2023). No obstante, aún es necesario ampliar estas investigaciones para comprender a mayor profundidad cómo los componentes del vapeo contribuyen al daño de la barrera epitelial, la inducción de procesos inflamatorios y el desarrollo de enfermedades respiratorias.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaquismo representa la segunda causa de muerte a nivel mundial. Aunque en México, las políticas públicas han contribuido a reducir el consumo de cigarrillos convencionales, ha surgido una nueva problemática, el aumento en el uso de vapeadores. Esta nueva forma de consumo presenta riesgos que aún no están completamente determinados (Kuri-Morales, 2016). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), existen 17 millones de fumadores, de los cuales 1.7 millones lo hacen a través del cigarrillo electrónico (ENSANUT, 2022).

Una de las principales problemáticas del vapeo es la composición química de los líquidos que son utilizados en estos dispositivos, ya que producen sustancias tóxicas al ser calentados e inhalados (Ocasio-Peña, 2023). En los últimos años, se han reportado casos alarmantes de enfermedades pulmonares asociadas al vapeo. Tal es el caso del EVALI, que en 2019 provocó más de 2,800 hospitalizaciones y 68 muertes en Estados Unidos, de acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, 2019). Entre los principales compuestos identificados se encuentran el acetato de vitamina E (VEA) y el tetrahidrocannabinol (THC), ambos asociados con efectos inflamatorios, daño alveolar y deterioro estructural del tejido pulmonar. Estudios clínicos y experimentales han vinculado el uso del vapeo con enfermedades como bronquitis crónica, asma inducido o exacerbado por vapeo, EPOC, daño alveolar difuso y alteraciones en la función inmunológica del sistema respiratorio (Bello, 2020).

Sin embargo, en México no existen muchas investigaciones científicas que relacionen el uso de vapeadores con los efectos sobre el sistema respiratorio y

alteraciones sobre la barrera epitelial pulmonar, la cual juega como defensa primaria del organismo frente a agentes externos; su deterioro o daño puede representar una puerta de entrada a infecciones e inflamaciones (Yang *et al.*, 2023). Aunado a eso, pocas investigaciones exploran el uso de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) como método para evaluar de manera cuantitativa los cambios en la integridad de dicha barrera tras la exposición a los líquidos y condensados de los vapeadores (Yang *et al.*, 2023). Esta falta de información limita la comprensión del daño potencial que estos dispositivos pueden generar a nivel celular, lo que a su vez dificulta el desarrollo de estrategias públicas para minimizar su impacto en la salud de las personas (Benowitz,2021).

Por lo tanto, surge la necesidad de estudiar cómo el uso de vapeadores afecta la barrera epitelial pulmonar y poder evaluar si existen alteraciones medibles en la resistencia transepitelial. Por lo anterior, la presente investigación busca evaluar los efectos de los líquidos y condensados de vapeo en la salud respiratoria al medir la resistencia eléctrica transepitelial.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los efectos de los líquidos y condensados de vapeo sobre la resistencia eléctrica transepitelial en cocultivo de células A459 y THP-1.

### **Objetivos específicos**

Estandarizar la técnica de resistencia eléctrica transepitelial (TEER) en cocultivo A549 y THP-1.

Determinar los cambios en la resistencia de los líquidos y condensados de vapeo en cocultivo de células A549 y THP-1.

## ANTECEDENTES

Los cigarrillos electrónicos fueron patentados inicialmente en la década de los años 60 por una empresa farmacéutica China. No obstante, su auge y popularidad se intensificaron a partir de los años 2000, impulsados por campañas que los promueven como una alternativa supuestamente más segura al consumo de tabaco tradicional (National Institute on Drug Abuse, 2020; ChemNovatic, 2024). Estos dispositivos están conformados por una batería recargable, un sistema de calentamiento y un depósito que contiene un líquido e-líquido. Dicho líquido se compone de nicotina, propilenglicol, glicerina vegetal (PG/VG) y de aromatizantes. Al ser calentado, se genera un vapor que es inhalado a través de la boquilla del dispositivo, el cual permite que las sustancias químicas lleguen al aparato respiratorio (Ponciano-Rodríguez *et al.*, 2020).

Diversos estudios han demostrado que el vapor producido por los cigarrillos contiene metales pesados, compuestos orgánicos volátiles, partículas ultrafinas y otras sustancias potencialmente tóxicas (National Academies of Science, 2018; Kruchaska 2016, Usuga 2023, Jara-Reinoso *et al.*, 2024).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado sobre las estrategias de marketing que las empresas e industrias han creado dirigida especialmente a jóvenes y adolescentes. Estas estrategias incluyen la oferta de dispositivos con diseños, colores y sabores atractivos (Organización Mundial de la Salud, 2024). Actualmente, se tiene registro de que existen alrededor de 7700 tipos de sabores diferentes, desde chocolate hasta menta y frutales, con concentraciones de nicotina que varían entre 0 mg y 6 mg/ml (ARENAS, 2019).

La exposición prolongada a los componentes de los cigarrillos electrónicos se ha vinculado con alteraciones fisiológicas. El propilenglicol y la glicerina vegetal son compuestos utilizados habitualmente en las industrias alimentaria y cosméticas, que presentan riesgos al ser inhalados, ya que pueden inducir procesos de irritación, inflamación de las vías respiratorias, disrupción de la integridad del epitelio pulmonar y daño celular (Kim *et al.*, 2024; Komura *et al.*, 2016). Además, bajo condiciones de alta temperatura (alrededor de 300 °C), estos compuestos pueden

descomponerse y liberar sustancias como formaldehído, acetaldehído y acroleína, todas ellas reconocidas por su potencial mutagénico y cancerígeno (Auschwitz *et al.*, 2023).

En 2019, el CDC reportó más de 2,000 casos de EVALI; los síntomas reportados incluyen tos seca, dolor torácico y dificultad para respirar, siendo necesarios en algunos casos el soporte respiratorio y la hospitalización por hipoxemia (CDC, 2019). La mayoría de estos casos estuvieron relacionados con productos de vapeo que contenían VEA y THC. Además, en el análisis de lavado broncoalveolar se identificó VEA como un componente predominante, el cual es un químico usado habitualmente en una variedad de suplementos y productos de cuidado para la piel. En los cigarrillos electrónicos se usa como espesante en cartuchos de vapeo con THC, al ser calentado e inhalado ingresa a los pulmones, donde se enfría y recubre la superficie pulmonar causando dificultad para respirar al formar compuesto que interfieren con la función pulmonar normal, alcanzando los alveolos e impidiendo el adecuado intercambio de gases (Boudi, 2019; Harris, 2019; Sandhu, 2020). Estudios en modelos animales y celulares han demostrado que la exposición al VEA induce estrés oxidativo e inflamación pulmonar, además de alterar la morfología epitelial (Kosarac *et al.*, 2021). Mientras que el THC vaporizado, además de sus efectos psicoactivos ha mostrado inducir citotoxicidad en células pulmonares (Martínez-Larenas *et al.*, 2023).

Algunos estudios han informado sobre los riesgos en la salud de los consumidores por la exposición a e-líquidos saborizados, como la inhibición del crecimiento celular, aumento de la citotoxicidad y estrés oxidativo (Effah, 2022). En 2019, investigadores analizaron líquidos saborizados como vainilla, sandía y plátano, en donde de manera general encontraron que algunos saborizantes mostraron una toxicidad en células epiteliales bronquiales humanas. En 2018, otros investigadores realizaron un estudio con sabores frutales en donde se determinó que existían altos niveles de benzaldehídos, un tipo de sustancia química usada como saborizantes, los cuales alteraban las células A549 y se asociaba a procesos de inflamación crónica y susceptibilidad a infecciones (Sassano *et al.*, 2018; Omaiye *et al.*, 2019).

Desde un enfoque celular y fisiopatológico, el epitelio pulmonar está constituido principalmente por células alveolares tipo 1 (AT1) y tipo 2(AT2). Las células AT2 son responsables de funciones inmunes, secretoras y regenerativas; además de actuar como progenitoras de las células AT1, lo cual permite la reparación del epitelio tras existir un daño (Azucas, 2023). En estudios *in vitro*, se ha empleado la línea celular A549, derivada de un adenocarcinoma pulmonar humano, como modelo representativo de células AT2. Estas células presentan morfología epitelial escamosa, crecimiento en monocapa y características fisiológicas similares a las células pulmonares nativas (Cytion, 2024; Qi *et al*, 2020).

Así mismo, la línea celular THP-1 (Tohaku Hospital Pediatrics-1), derivada de un paciente con leucemia monocítica aguda, es ampliamente utilizada como modelo de monocitos humanos. Estas células pueden diferenciarse en macrófagos mediante estímulos específicos, generando fenotipos M1 (proinflamatorios) o M2 (antiinflamatorios), lo que permite estudiar la respuesta inmune y los procesos inflamatorios en distintas condiciones patológicas, incluyendo la exposición a compuestos tóxicos inhalados como los vapores de cigarrillos electrónicos (Cytion, 2024; Yasin *et al.*, 2023).

Una herramienta utilizada para evaluar el estado de las barreras epiteliales y endoteliales es la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) esta técnica permite medir la integridad de las uniones estrechas entre las células de una monocapa, mediante la cuantificación del paso de iones a través de la barrera celular. Una disminución en los valores de TEER se asocia con alteraciones en la estructura epitelial, pérdida de la función barrera y aumento en la permeabilidad celular; fenómenos comunes en enfermedades respiratorias e inflamatorias (Srinivasan *et al.*, 2015; Elbrecht *et al.*, 2016; Cuanalo-Contreras 2021). El sistema Transwell, en conjunto con dispositivos como el medidor Millicell ERS-2, permite realizar estas mediciones de manera precisa en tiempo real, ofreciendo un indicador confiable de confluencia y viabilidad celular (Wang, 2022).

Estudios recientes han confirmado que la exposición a aerosoles derivados de cigarrillos electrónicos afecta la resistencia transepitelial. En 2018 investigadores

mencionaron que el vapor de nicotina reduce los valores de TEER en células epiteliales pulmonares, indicando daño en las uniones celulares (Lerner *et al.*, 2018). Por su parte, un grupo de investigadores en el período del 2018-2020 observaron que líquidos aromatizados, incluso en ausencia de nicotina, inducen respuestas inflamatorias y alteraciones en la integridad de la monocapa epitelial (Scott, 2018; Bello 2020; Davis *et al.*, 2021).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1. Cultivos celulares**

Para la evaluación de la resistencia eléctrica transepitelial en cocultivo, se utilizaron dos tipos de líneas celulares A549 y THP-1.

Las A549 se descongelaron y se cultivaron en botellas p75 con medio HAM suplementado con Suero Fetal Bovino (FBS) al 10%, fueron incubadas a una temperatura de 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5%, se les cambió el medio cada tercer día, una vez llegada a una confluencia del 85% se levantaron con tripsina, se llevaron a centrifugar a 1500 rpm por cinco minutos a 26°C, posteriormente se realizó el conteo celular con la cámara de Neubauer (Chary, 2023; ThermoFisher s.f).

Las THP-1, se cultivaron en botellas p75 con Medio HAM suplementado con Suero Fetal Bovino (FBS) al 10%, fueron incubadas a una temperatura de 37°C, con CO<sub>2</sub> al 5% se les cambió el medio cada tercer día hasta llegar a la confluencia del 85% para ser expuestas (Aldo *et al.*, 2023).

### **2. Exposición a líquidos y condensados de líquidos de vapeo.**

Se realizaron tres exposiciones, por triplicado, a líquidos y condensados de vapeo para cocultivo, los cuales requirieron seguir una serie de pasos:

- Se utilizaron placas de 24 pocillos con insertos permeables. En cada pozo se colocó 1 ml de Medio HAM al 10% fuera del filtro (compartimiento basal) y 700 µl dentro del filtro (compartimiento apical) (Bengalli *et al.*, 2017).

- Antes de cada lectura, los electrodos fueron introducidos durante cinco minutos cada uno en tres soluciones diferentes: Etanol, PBS 1X y Medio HAM al 10%, posteriormente, en cada lectura que se realizó, fueron sumergidos en etanol, enjuagados en PBS y neutralizados con medio para no alterar la lectura de cada resistencia (Bengalli *et al.*,2017).
- Se calibró el sistema Millicell ERS-2, el cual debe mostrar una lectura inicial de referencia del 1000  $\Omega$  (Sigma,2021).
- Después se tomó la resistencia de cada pocillo (con medio HAM al 10% y sin células) con el sistema de resistencia eléctrica Millicell ERS-2 y un electrodo STX01 (Sigma, 2021).
- Posteriormente se sembraron en 14 pocillos 30,000 células A549/ pocillo dentro del filtro. Al formar la monocapa 24 hrs después y llegar a una confluencia del 90-95%, se agregaron las células THP1 en proporción 1:2 y se tomó la resistencia antes y después de exponer a las células a los tratamientos (Holownia *et al.*, 2015).
- Se expusieron las células a siete diferentes tratamientos de líquidos de vapeo, los cuales son: Control (Ctr), Control vehículo (CV), Mora (M), Chocolate (CH), Tabaco (Tb), THC y Acetato de Vitamina E (VEA). Para ello, se puso 1ml de medio de exposición al 0.05% de suero en el compartimiento basal, dentro del compartimiento apical se sembraron 60,000 células/pocillo de THP-1. Entre células, líquido de vapeo y medio al 0.05% se colocó un total de 700  $\mu$ l dentro del filtro. Para ello se realizaron los cálculos necesarios para cada experimento (Tabla 1) (Bengalli *et al.*, 2017).
- Para la medición, se tomó la resistencia de dos lados diferentes del pocillo, de cada pocillo en tiempo cero, 1hr, 2hr, 4hr, 6hr, 8hr, 12hr y 24 horas y se fueron registrando los datos obtenidos para su procesamiento (Bengalli *et al.*, 2017).

**Tabla 1.** Cantidad de células THP-1 y porcentajes para preparar soluciones para los experimentos de cocultivo de resistencia eléctrica transepitelial.

Tratamiento	células THP-1	proporciones (%)	
		Líquido	Condensado
CV	60,000	0.6	0.1
Mora	60,000	0.3	1.6
Cho	60,000	0.4	1.6
Tabaco	60,000	0.03	0.5
THC	60,000	0.003	0.03
VEA	60,000	0.002	0.003

### 3. Análisis de Resultados

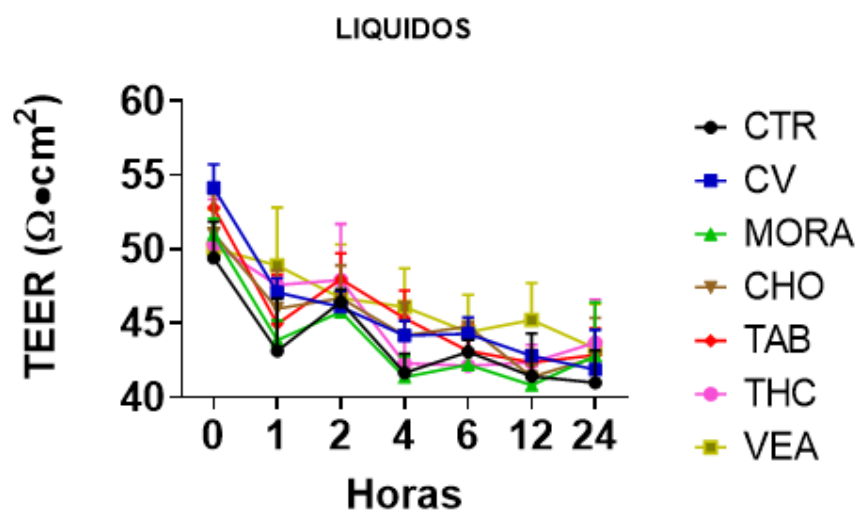
Las mediciones realizadas fueron registradas en una base de datos en Excel, donde se calculó el promedio de cada tratamiento (Ctr, CV, Mora, Cho, Tab, THC y VEA). Posteriormente estos valores fueron multiplicados por un factor de 0.33, correspondiente al área de la membrana de los insertos utilizados (0.33 cm<sup>2</sup>), conforme a los estándares de la técnica TEER (Sigma, 2021). Después se analizaron los datos en el programa estadístico Prisma GraphPad 8.01. Se aplicó la prueba de ANOVA de dos vías y Dunnett post test. Se consideraron significativos los valores de  $p \leq 0.05$  y los datos fueron representados gráficamente (Sánchez-Rodríguez, 2021)

### Resultados

Se evaluaron los cambios en la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) en un modelo de cocultivo celular A549/THP-1 tras la exposición a diferentes líquidos de vapeo. Los tratamientos incluyeron un grupo control sin exposición (Ctr), un

control con vehículo (CV) y líquidos con saborizantes como Mora, Chocolate (Cho), Tabaco (Tab), THC y acetato de vitamina E (VEA). Las mediciones de TEER se realizaron desde la hora 0 hasta las 24 horas, con registros en los tiempos 0, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas.

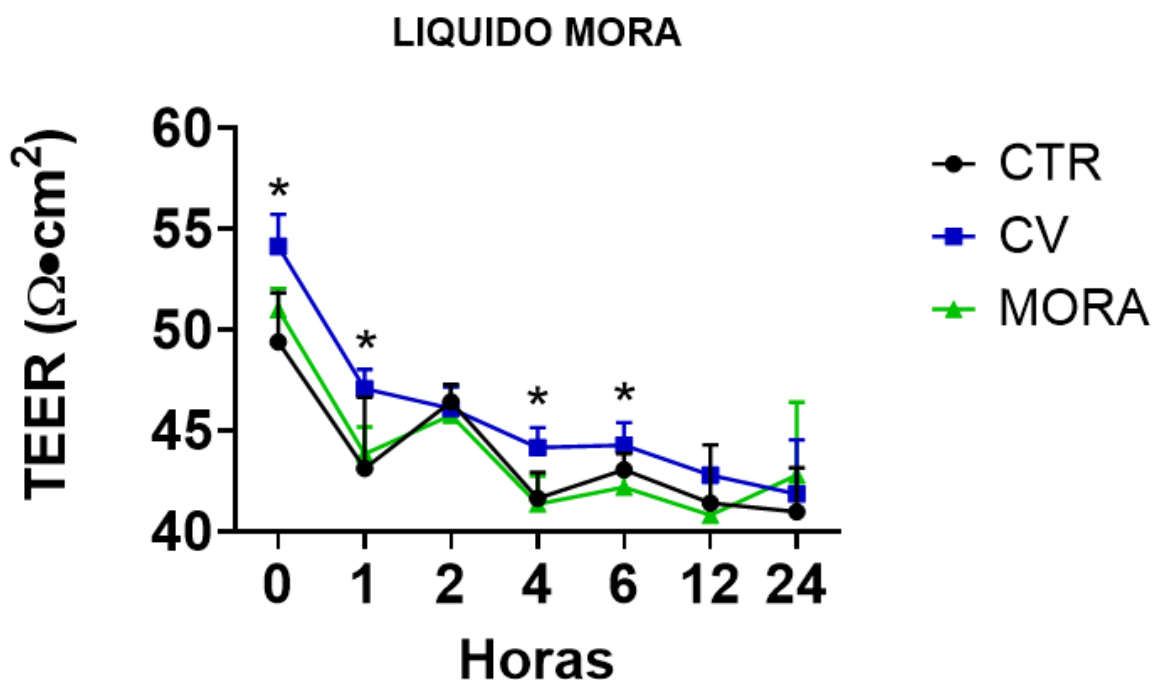
En la figura 1 se presenta la evolución general de la resistencia transepitelial a lo largo del tiempo para todos los tratamientos. El grupo control inició con una resistencia de  $50 \Omega \cdot \text{cm}^2$  a la hora 0, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$  a las 24 hrs. El control con vehículo presentó un valor inicial de  $54 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , descendiendo a  $44 \Omega \cdot \text{cm}^2$  al final del periodo. El tratamiento con sabor Mora comenzó en  $52 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y finalizó en  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , presentando una disminución más marcada a las horas 4 y 6hrs. con valores de  $42$  y  $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente. El tratamiento con Chocolate mostró un valor inicial de  $48 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y una resistencia final de  $44 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Tabaco presentó un comportamiento similar, comenzando con  $52 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y descendiendo a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Los tratamientos con THC y con VEA iniciaron ambos en  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ; posteriormente, se observó una leve disminución transitoria en las horas 2, 4 y 6, con valores de  $46$ ,  $43$  y  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente. Posteriormente, se evaluó la comparación entre Ctr vs CV\* y entre Ctr vs cada uno saborizantes.



**Figura 1.** Medición de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) tras la exposición a líquidos de vapeo durante 24 horas. Se muestra la evolución general de la TEER.

El Ctr inició con  $50 \Omega \cdot \text{cm}^2$  a la hora 0 y descendió a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$  a las 24 horas. El CV comenzó en  $54 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y terminó en  $44 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Mora inició con  $52 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y descendió transitoriamente a  $42$  y  $40 \Omega \cdot \text{cm}^2$  en las horas 4 y 6, respectivamente, finalizando en  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Chocolate mostró una disminución de  $48$  a  $44 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Tabaco pasó de  $52$  a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . THC y VEA iniciaron con  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , y aunque ambos presentaron descensos transitorios en las horas 2, 4 y 6 ( $46$ ,  $43$  y  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), terminaron en  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ .

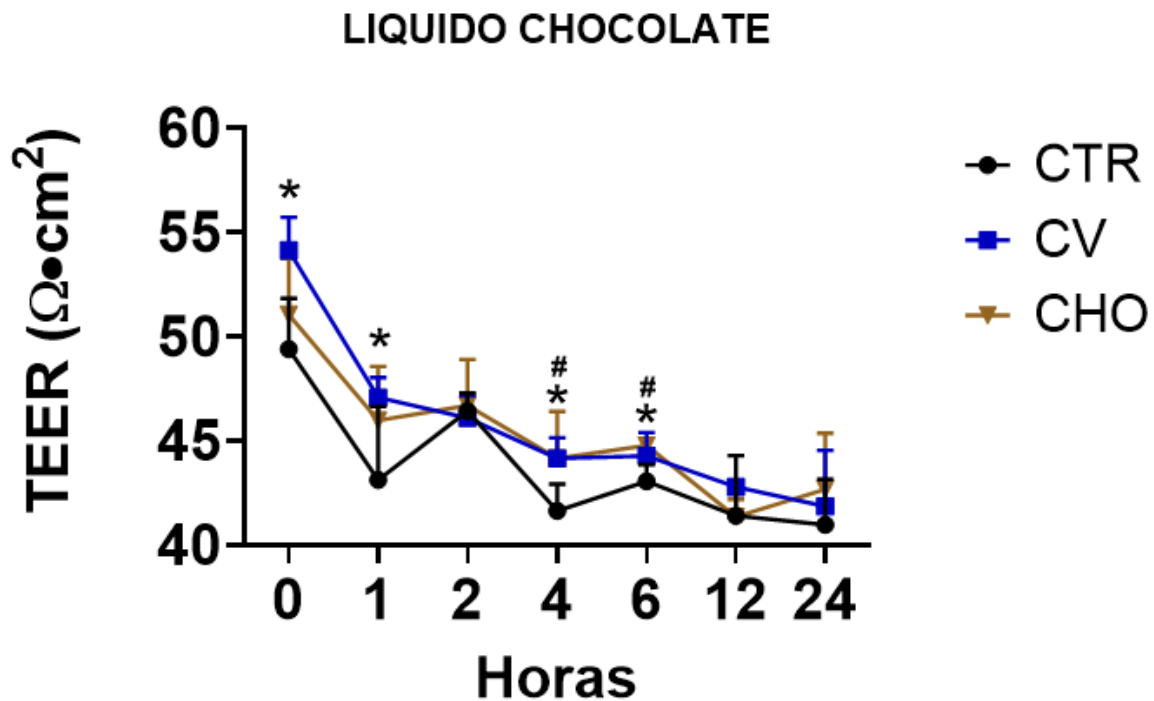
La muestra del tratamiento con Mora, se observaron diferencias estadísticamente significativas únicamente en la comparación Ctr vs CV, con valores de  $49$ ,  $43$ ,  $41$  y  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$  en las horas 0, 1, 4 y 6, respectivamente, con  $p \leq 0.05$  (Figura 2). En los tratamientos con Chocolate, Tabaco y THC se observaron patrones similares, tal como se muestra en las (Figuras 3, 4 y 5). En todos los casos, se detectaron diferencias significativas en la comparación Ctr vs CV en las horas 0, 1, 4 y 6 y  $p \leq 0.05$  (Figura 2).



**Figura 2.** Cambios en la TEER tras exposición al e-líquido con sabor Mora durante 24 horas. Se compararon los grupos Ctr, CV y Mora. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre Ctr y CV en las horas 0 ( $49 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), 1 ( $43$

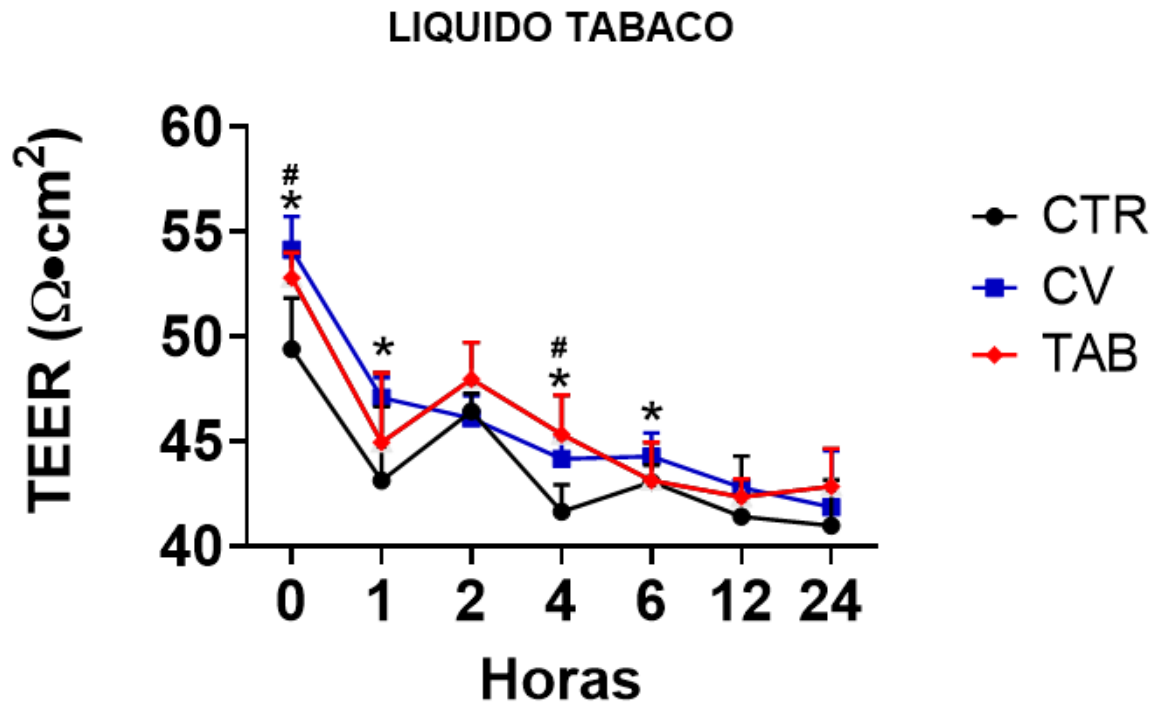
$\Omega \cdot \text{cm}^2$ ), 4 ( $41 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 6 ( $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) con  $p \leq 0.05$ . ANOVA de dos vías con prueba post hoc de Dunnett.  $** p \leq 0.05$ .

Al comparar Ctr vs los saborizantes, el tratamiento con Chocolate presentó diferencias significativas en las horas 4 y 6, con valores de  $41$  y  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente, lo que sugiere un efecto directo del saborizante sobre la integridad epitelial (Figura 3).

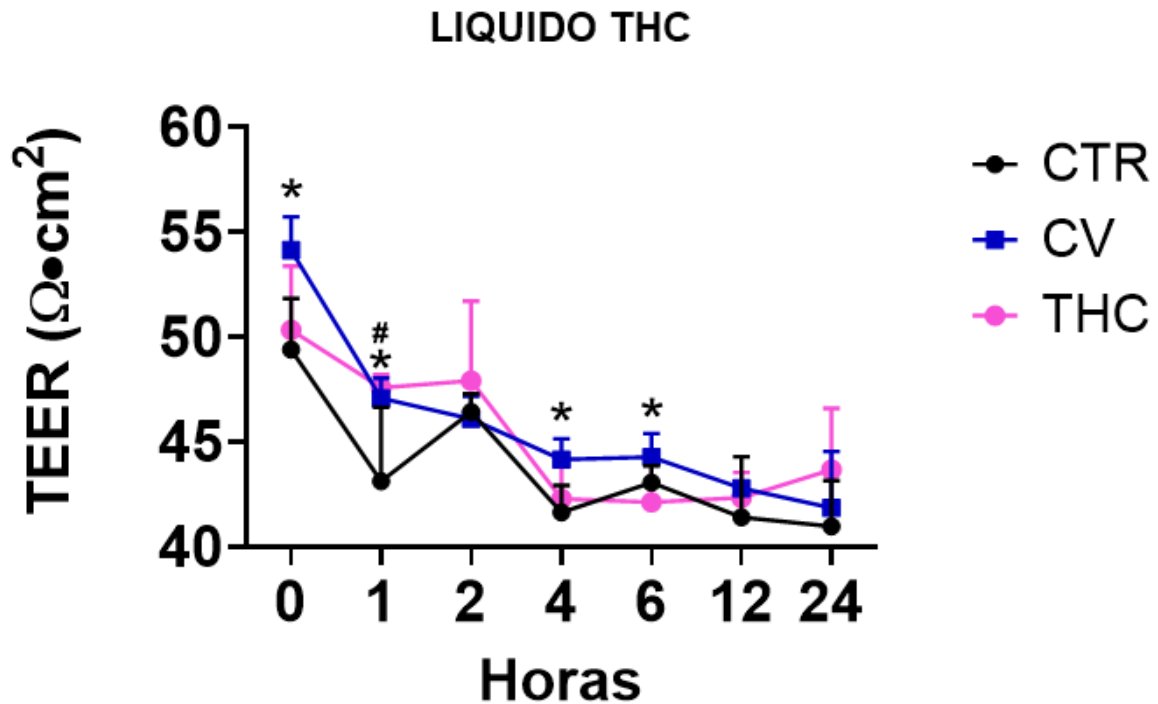


**Figura 3.** TEER en cocultivo celular expuesto al e-líquido con sabor Chocolate durante 24 horas. Se encontraron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 0, 1, 4 y 6. Además, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre Ctr y Chocolate en las horas 4 ( $41 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 6 ( $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ). ANOVA de dos vías y post hoc de Dunnett.  $** p \leq 0.05$ .

En el tratamiento con Tabaco, se observó una diferencia significativa en la hora 4, con un valor de  $41 \Omega \cdot \text{cm}^2$  (Figura 4). En el caso de THC, se observó una diferencia en la hora 1, con un valor de  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$  (Figura 5), sin cambios relevantes en las mediciones posteriores.

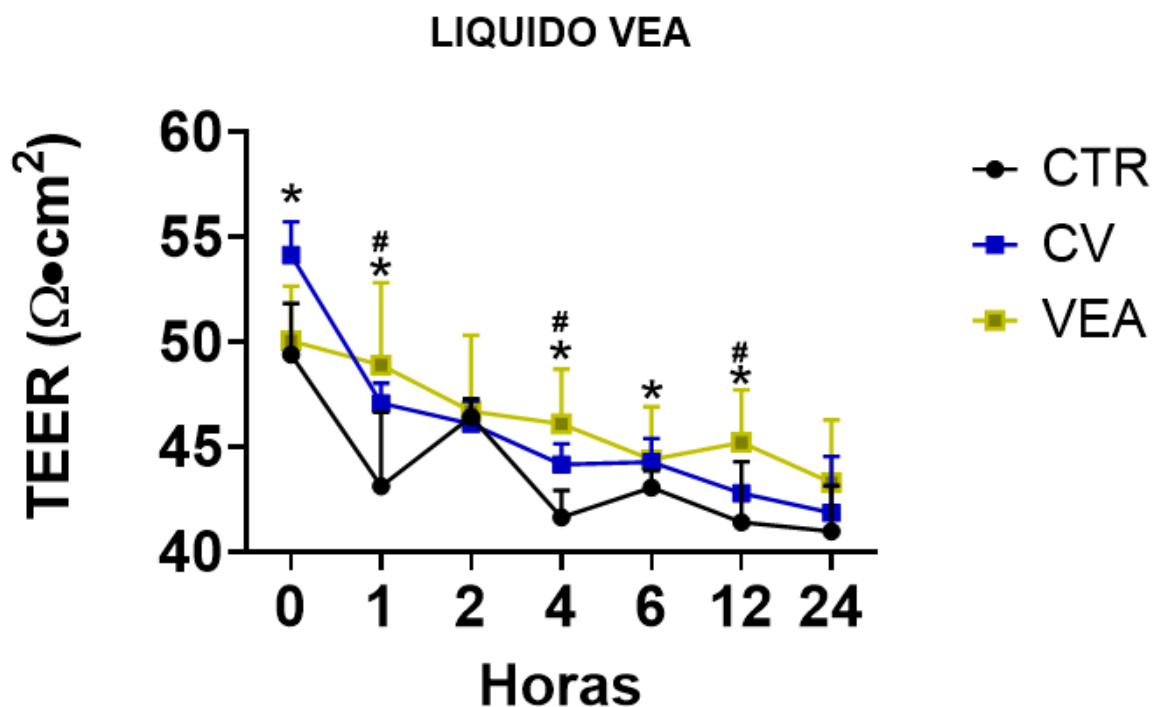


**Figura 4.** TEER en cocultivo celular tras exposición al e-líquido con sabor Tabaco por 24 horas. Se observaron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 0, 1, 4 y 6. Asimismo, en la hora 4, la comparación entre Ctr y Tabaco evidenció una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de 41  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  y ANOVA de dos vías con prueba de Dunnett. **\*\***  $p \leq 0.05$ .



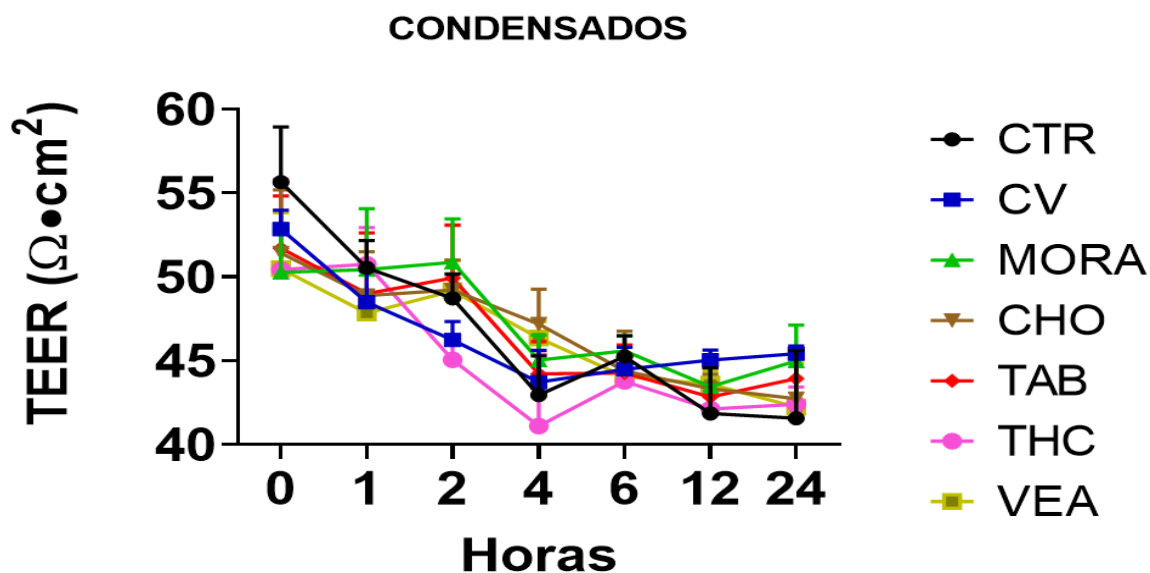
**Figura 5.** TEER en cocultivo celular tras exposición al e-líquido con THC durante 24 horas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre Ctr vs CV en las horas 0, 1, 4 y 6. En la comparación Ctr vs THC, se observa una diferencia significativa únicamente en la hora 1, con un valor de 43  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ . ANOVA de dos vías con post hoc de Dunnett. \*\*  $p \leq 0.05$ .

Por último, en el tratamiento con VEA se observó una disminución de la TEER en el Ctr vs saborizante en las horas 1, 4 y 12, con valores de 49, 41 y 41  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente. La hora 12 destacó por mostrar una diferencia más sostenida en el tiempo, lo que sugiere un posible efecto prolongado del VEA sobre la integridad de la barrera epitelial (Figura 6). En todos los casos con significancia, el valor de  $p$  fue  $\leq 0.05$ .



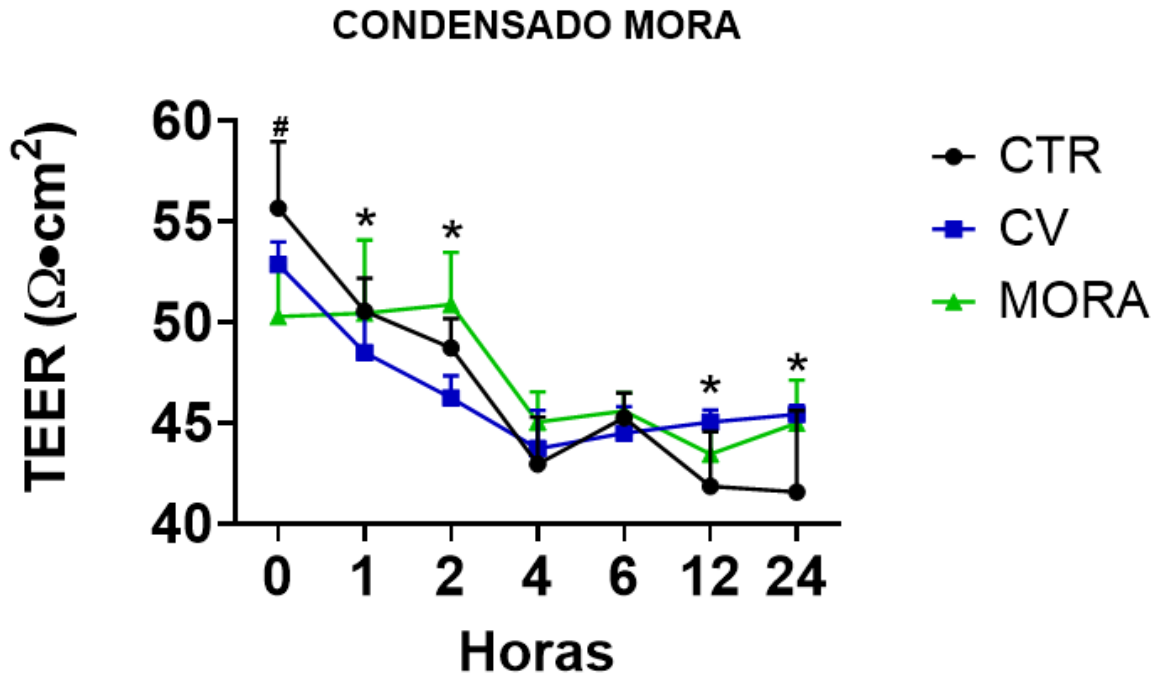
**Figura 6.** Evaluación de la TEER en cocultivo celular tras exposición al e-líquido con acetato de vitamina E (VEA) durante 24 horas. Se observaron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 0, 1, 4 y 6. En la comparación Ctr vs VEA, se observaron diferencias significativas en las horas 1 (49  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ), 4 (41  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 12 (41  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ). ANOVA de dos vías con prueba de Dunnett. \*\*  $p \leq 0.05$ .

En cuanto a los condensados, se observó una tendencia similar a la registrada con los líquidos. En la Figura 7 se muestra el comportamiento general de los tratamientos, incluyendo Ctr y CV. El grupo Ctr comenzó con un valor de 52  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  a la hora 0 y finalizó en 46  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  a las 24 horas, registrando una disminución pronunciada en las horas 4 y 6, con valores de 39 y 38  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente. Por su parte, el CV inició con 51  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  y presentó una disminución progresiva hasta alcanzar 45  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  a las 24 horas. El sabor Mora comenzó con 47  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , con descensos notables en la hora 4 (42  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y en la hora 12 (43  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ), finalizando en 46  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ . Chocolate y Tabaco iniciaron en 47 y 49  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , y terminaron en 43  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ . THC comenzó con 47  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  y descendió también a 43  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , mientras que VEA partió de 49  $\Omega \cdot \text{cm}^2$  y concluyó en 44  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ .



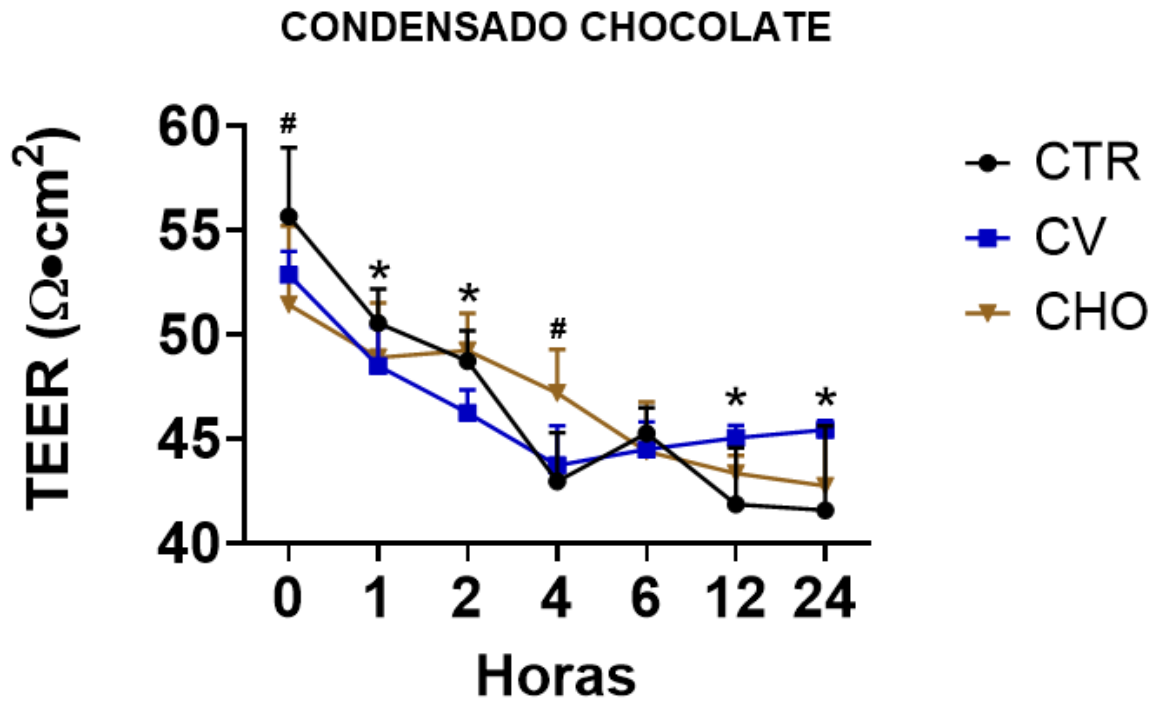
**Figura 7.** Medición de la resistencia eléctrica transepitelial (TEER) tras la exposición a condensados durante 24 horas. Se muestra la evolución general de la TEER. El grupo Ctr inició con  $52 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y disminuyó a  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$  a las 24 h, con descensos marcados en las horas 4 ( $39 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 12 ( $38 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ). El CV comenzó en  $51 \Omega \cdot \text{cm}^2$  y terminó en  $45 \Omega \cdot \text{cm}^2$ . Mora bajó de  $47$  a  $46 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , presentando disminuciones en la hora 4 ( $42 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 12 ( $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ). Chocolate descendió de  $47$  a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , Tabaco de  $49$  a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , THC de  $47$  a  $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , y VEA de  $49$  a  $44 \Omega \cdot \text{cm}^2$ .

Se observó una relación significativa entre las horas de exposición y la disminución de la TEER entre los grupos Ctr vs CV., siendo más evidentes en las horas 1, 2, 12 y 24, con valores de  $50$ ,  $48$ ,  $42$  y  $41 \Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente, con  $p \leq 0.05$ . Al analizar Ctr vs Mora, también se observó una diferencia significativa en la hora 0 con un valor de  $55 \Omega \cdot \text{cm}^2$  ( $p \leq 0.05$ ) (Figura 8).



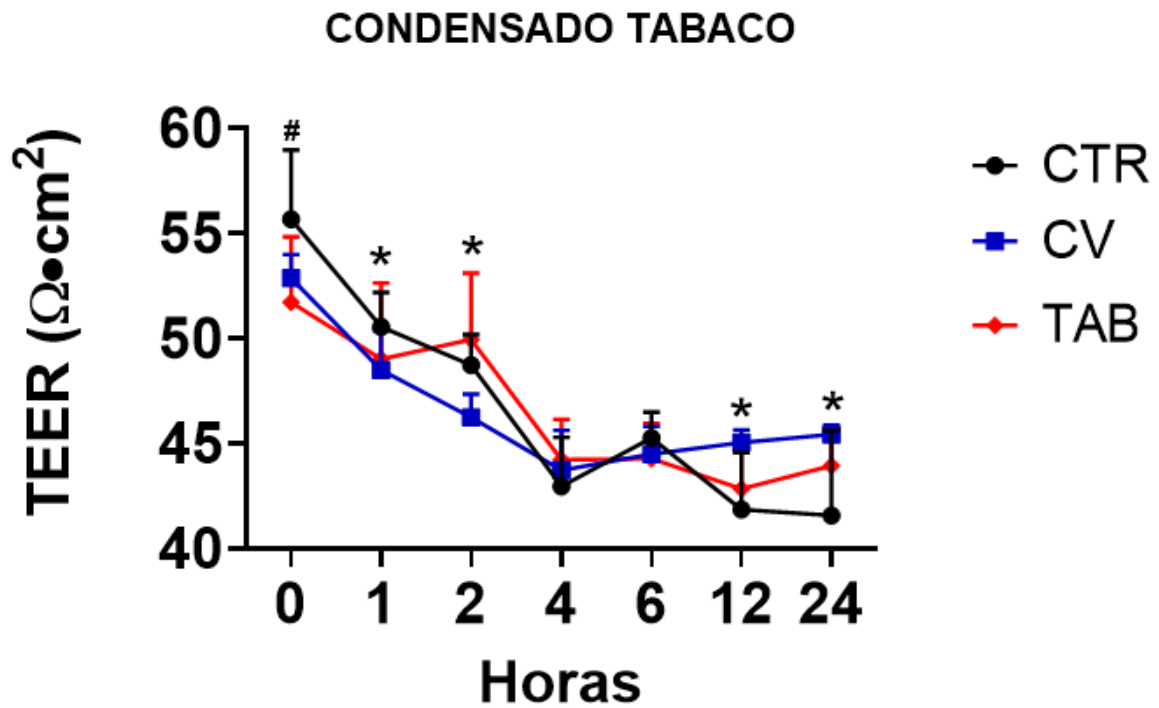
**Figura 8.** TEER en cocultivo celular expuesto al condensado con sabor Mora durante 24 horas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre Ctr vs CV en las horas 1 (50 Ω·cm<sup>2</sup>), 2 (48 Ω·cm<sup>2</sup>), 12 (42 Ω·cm<sup>2</sup>) y 24 (41 Ω·cm<sup>2</sup>) ( $p \leq 0.05$ ). En la comparación Ctr vs Mora, se evidenció una diferencia significativa en la hora 0 con un valor de 55 Ω·cm<sup>2</sup> ( $p \leq 0.05$ ). ANOVA de dos vías y prueba post hoc de Dunnett. <sup>##</sup>  $p \leq 0.05$ .

En la Figura 9, correspondiente al tratamiento con Chocolate, se observaron diferencias significativas entre Ctr y Chocolate en las horas 0 y 4, con valores de 55 y 43 Ω·cm<sup>2</sup>, respectivamente, y con  $p \leq 0.05$ .

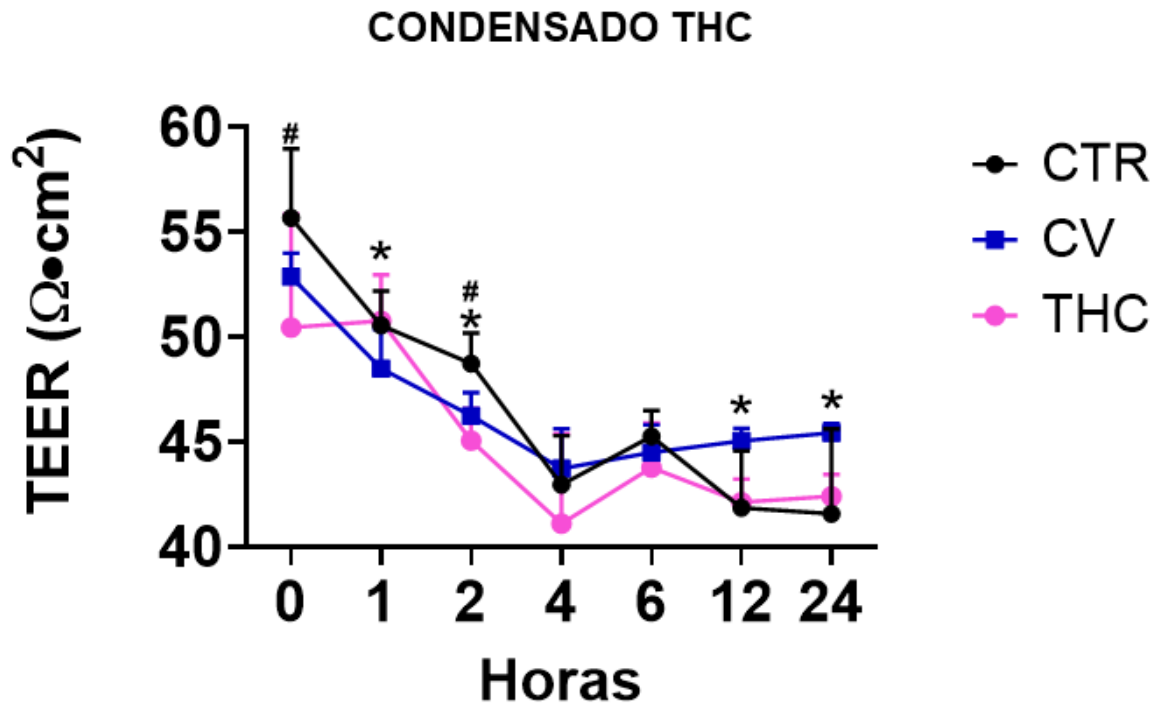


**Figura 9.** TEER en cocultivo celular expuesto al condensado con sabor Chocolate durante 24 horas. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre Ctr vs CV en todas las horas, excepto en las horas 0 y 6. Entre Ctr y Chocolate, se observaron diferencias significativas en la hora 0 (55  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y la hora 4 (43  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ). ANOVA de dos vías con prueba de Dunnett. \*\*  $p \leq 0.05$ .

En el caso de Tabaco (Figura 10), se ve una diferencia significativa entre Ctr y Tab en la hora 0 con un valor de 56  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ . Para THC (Figura 11), se encontraron diferencias significativas comparadas con el Ctr en las horas 0 y 2, con valores de 55 y 48  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente.

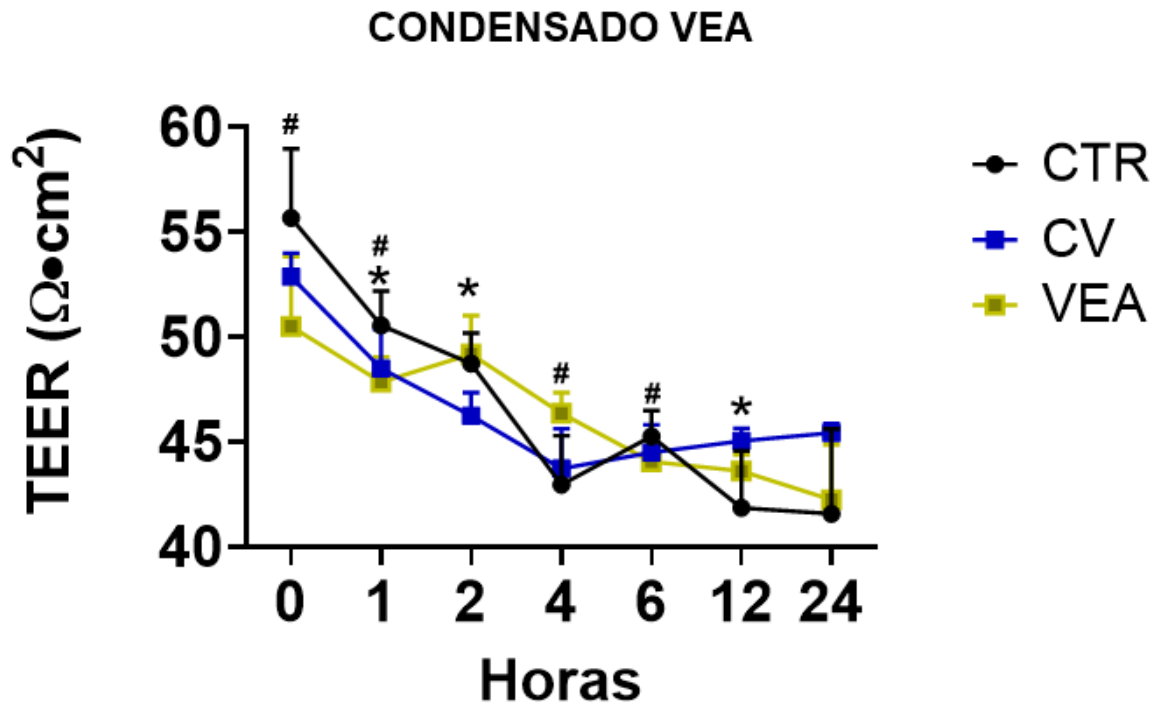


**Figura 10.** TEER en cocultivo celular expuesto al condensado con sabor Tabaco durante 24 horas. Se observaron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 1, 2, 12 y 24 ( $p \leq 0.05$ ). En la comparación Ctr vs Tabaco, se observó una diferencia significativa en la hora 0 con un valor de  $56 \Omega \cdot \text{cm}^2$  ( $p \leq 0.05$ ). ANOVA de dos vías y Dunnett post test. <sup>#</sup>  $p \leq 0.05$ .



**Figura 11.** TEER en cocultivo celular expuesto al condensado con THC durante 24 horas. Se identificaron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 1, 2, 12 y 24. En la comparación Ctr vs THC, se observaron diferencias en la hora 0 (55  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y la hora 2 (48  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ). ANOVA de dos vías y prueba de Dunnett. <sup>\*\*</sup>  $p \leq 0.05$ .

Finalmente, en el tratamiento con VEA (Figura 12), se observaron diferencias significativas respecto al control en las horas 0, 1, 4 y 6, con valores de 55, 50, 43 y 42  $\Omega \cdot \text{cm}^2$ , respectivamente ( $p \leq 0.05$ ).



**Figura 12.** TEER en cocultivo celular expuesto al condensado con acetato de vitamina E (VEA) durante 24 horas. Se observaron diferencias significativas entre Ctr vs CV en las horas 1, 2, 12 y 24. En la comparación Ctr vs VEA, se encontraron diferencias significativas en las horas 0 ( $55 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), 1 ( $50 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ), 4 ( $43 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) y 6 ( $42 \Omega \cdot \text{cm}^2$ ) con  $p \leq 0.05$ . ANOVA de dos vías y prueba post hoc de Dunnett. <sup>#</sup>  $p \leq 0.05$ .

Cabe destacar que, en todas las gráficas correspondientes a los condensados, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre Ctr vs CV en las horas 1, 2, 12 y 24, lo que refuerza el patrón observado de deterioro de la barrera epitelial inducido por los tratamientos, con  $p \leq 0.05$  en todos los casos.

## Discusión

El uso de vapeadores ha ido en aumento por su gran variedad de sabores. Recientemente se ha demostrado que los sabores de los cigarrillos pueden ser perjudiciales para el tejido pulmonar al generar estrés oxidativo (Lerner *et al.*, 2018).

La barrera epitelial pulmonar es una estructura esencial para proteger el tejido pulmonar frente a patógenos. Una forma para medir la integridad funcional de esta barrera es mediante la TEER. La cual permite cuantificar la capacidad celular para formar uniones estrechas y evitar el paso de sustancias a través del epitelio (Gerloff *et al.*, 2017).

Se ha demostrado que el humo del cigarrillo compromete la función de la barrera, ya que tanto la nicotina como los saborizantes de los cigarrillos electrónicos son responsables de comprometer la integridad epitelial, permitiendo que las partículas crucen la barrera epitelial, ya que los saborizantes añadidos a los líquidos de vapeo no están diseñados para ser inhalados (Schweitzer *et al.*, 2015).

Los resultados obtenidos muestran que la exposición a líquidos de vapeo, incluidos los saborizantes y sus condensados provoca una disminución en la TEER, lo cual refleja una alteración de la barrera pulmonar. En el presente estudio se observó una disminución para el sabor mora respecto a los demás sabores, comparando esta información con otros estudios en donde se han trabajado con sabores frutales como los de frutas y mentol, pueden existir efectos perjudiciales en las células pulmonares, alterando la expresión a proteínas de unión estrecha y comprometer a la barrera epitelial (Raduka *et al.*, 2023).

Investigaciones han identificado que, compuestos como diacetilo, pentamidina y mantol, presentes en muchos saborizantes puede inducir respuestas inflamatorias y alterar la función de la barrera epitelial (Eshraghian *et al.*, 2017; Muthumalage *et al.*, 2018; Muthumalage *et al.*, 2019). Otros estudios han demostrado que la exposición a dichos compuestos puede aumentar la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-8 (IL-8) en células epiteliales pulmonares, lo cual indica una activación en el sistema inmunológico y una posible disfunción de la barrera epitelial (Gerloff, 2017; Scott *et al.*, 2018).

El efecto observado en la TEER también fue evidente en THC y VEA. En el caso de THC (el principal componente psicoactivo del cannabis), se ha reportado que su inhalación puede alterar la expresión de proteínas clave en células epiteliales (Blount *et al.*, 2019). En cuanto a VEA, su uso está relacionado a casos de EVALI, además se ha demostrado que VEA puede inducir toxicidad pulmonar grave al ser inhalado, aumentando el riesgo de enfermedades pulmonares a largo plazo (Effah, 2022).

Los condensados de líquidos de vapeo mostraron un efecto aún más pronunciado sobre la disminución de TEER comparados con el control. A diferencia de los líquidos, los condensados presentaron un mayor efecto posiblemente debido a los procesos de calentamiento y vapor. Los condensados de mora, tabaco y THC presentaron diferencias significativas en casi todas las horas; lo cual indicaría que estos compuestos pueden tener un efecto más profundo sobre la barrera que, los líquidos. Estudios previos han señalado que los condensados pueden aumentar la toxicidad de los compuestos presentes en los líquidos (Wang *et al.*, 2020).

La disminución de TEER junto con la alteración con la barrera epitelial pulmonar se correlaciona con el aumento de la permeabilidad de dicha barrera, lo cual aumenta el paso de sustancias extrañas y patógenos a su vez; esto podría aumentar la susceptibilidad a enfermedades pulmonares crónicas por desencadenando procesos inflamatorios y aumentar la vulnerabilidad a infecciones (Ghosh *et al.*, 2019).

### **Perspectivas**

Como perspectiva del trabajo queda un análisis más profundo al evaluar el área bajo la curva de las gráficas.

### **Conclusiones**

La exposición a líquidos y condensados de vapeo, incluidos diferentes saborizantes como mora, chocolate, tabaco, THC y acetato de vitamina E (VEA) altera la integridad de la barrera epitelial pulmonar, evidenciado por una disminución progresiva en la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Este efecto sugiere una pérdida de la función de barrera en el modelo *in vitro* de cocultivo celular A549/THP-

1, lo cual podría desregular la entrada de sustancias nocivas y patógenos al tejido pulmonar.

Al parecer, los condensados resultan ser más perjudiciales, probablemente por la mayor concentración de compuestos tóxicos derivados del proceso de calentamiento y vaporización. En particular, los saborizantes de mora y tabaco, THC y VEA, mostraron efectos más pronunciados, tanto en forma líquida como en sus condensados.

Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que los componentes de los líquidos de vapeo, pueden comprometer la salud pulmonar. Dado el creciente uso de cigarrillos electrónicos, especialmente entre jóvenes, es fundamental seguir investigando sus efectos biológicos y promover políticas de salud pública orientadas a regular estos productos.

## Referencias

- Aghapour, M., Raee, P., Javad, M., Pieter, S., y Heijink, I. (2017). Airway epithelial barrier dysfunction in chronic obstructive.
- Aldo, P. B., Craveiro, V., Guller, S., y Mor, G. (2013). Effect of culture conditions on the phenotype of THP-1 monocyte cell line. *American Journal of Reproductive Immunology*, 70(1), 80–86.
- Allen, J. G., Flanigan, S. S., LeBlanc, M., Vallarino, J., MacNaughton, P., Stewart, J. H., y Christiani, D. C. (2016). Flavoring chemicals in e-cigarettes: Diacetyl, 2,3-pentanedione, and acetoin in a sample of 51 products, including fruit-flavored, candy-flavored, and cocktail-flavored e-cigarettes. *Environmental Health Perspectives*, 124(6), 733–739.
- Alois, D., y Wagner, G. (s.f.). Aparato respiratorio. *El cuerpo humano. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*.
- Alvear, T. G., Tibañez, S. L., Ramírez, S. V., y Sepúlveda, M. R. (2017). Cigarrillos electrónicos: ¿Podemos recomendar su uso? *Grupo Respiratorio Intergramédica Américo Vespucio*, 33, 118–130.

- American Cancer Society Cancer Action Network. (2020). *Saborizantes en los productos de tabaco.*
- American Cancer Society. (2024). *¿Qué sabemos acerca de los cigarrillos electrónicos?* <https://www.cancer.org/es/cancer/prevencion-del-riesgo/tabaco/vapeo-y-cigarrillos-electronicos/que-sabemos-acerca-de-los-cigarrillos-electronicos.html>
- Arenas, F. S. (2019). Cigarrillo electrónico y vapeadores, un nuevo riesgo para la salud. *Fundación Valle de Lili. Carta de la Salud*, (282).
- Auachwitz, E., Jasmine, A., y Andl, C. D. (2023). Mecanismos de daño a las células epiteliales inducido por el vapeo de cigarrillos electrónicos. *Cells*, 12(21).
- Azucas, R. (2023). Pulmones. *Kenhub*. <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/alveolos>
- Bello, S. (2019). Daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos-vapeadores. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 36(2), 115–121.
- Benowitz, N. L., St Helen, G., y Liakoni, E. (2021). Clinical pharmacology of electronic nicotine delivery systems (ENDS): Implications for benefits and risks in the promotion of the combusted tobacco endgame. *Journal of Clinical Pharmacology*, 61(1), 18–36.
- Blount, B. C., Karwowski, M. P., y Morel-Espinosa, M. (2019). Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid from patients in an outbreak of e-cigarette, or vaping, product.
- Boudi, F. B., Patel, S., Boudi, A., y Chan, C. (2019). Vitamin E acetate as a plausible cause of acute vaping-related illness. *Cureus*, 11(12).
- Camacho, J., Hernández, M., y Reyes, E. (2019). Efectos del vapeo en la salud. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(2), 147–154.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). *Health Alert Network: Severe pulmonary disease associated with using e-cigarette products.*

- Chanput, W., Peters, V., y Wichers, H. (2015). Células THP-1 y U937. En *Chapter 14: THP-1 and U937 Cells* (pp. 147–159).
- Chary, A. (2023). Culturing human lung adenocarcinoma cells in a serum-free environment. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2645, 165–172.
- ChemNovatic. (2024). *La historia del vapeo: el comienzo de los cigarrillos electrónicos*. <https://chemnovatic.com/es/blog/la-historia-del-vapeo-el-comienzo-de-los-cigarrillos-electronicos/>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2020). *Comunicado a la opinión pública sobre cigarrillos electrónicos y productos de tabaco calentado*. <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/comunicado-a-la-opinion-publica-sobre-cigarros-electronicos-y-productos-de-tabaco-calentado?idiom=es>
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2021). *Cofepris y Conadic emiten alerta sanitaria para vapeadores y productos emergentes de tabaco*.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). (2022). *Comunicado de riesgo sobre la detección de acetato de vitamina E en productos de vapeo*.
- Cruz, J. M. (2023). *Vapeadores: lo oculto*. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- Cuanalo-Contreras. (2021). ¿Qué sabemos sobre TEER? *CellQART*. <https://cellqart.com/applications/transepithelial-transendothelial-electrical-resistance-teer#references>
- Cytion. (2024). *Línea celular A549: Una piedra angular en la investigación del cáncer de pulmón*. <https://www.cytion.com/es/Centro-de-conocimiento/Linea-celular/Linea-celular-A549-Una-piedra-angular-en-la-investigacion-del-cancer-de-pulmon/>

- Cytion. (2025). *Células THP-1 al descubierto: Investigación pionera en leucemia*. <https://www.cytion.com/es/Centro-de-conocimiento/Linea-celular/Linea-celular-THP-1-Desbloqueando-los-avances-en-los-estudios-inmunologicos/>
- Davis, L. C., Sapey, E., y Thickett, D. R. (2021). Predicción de los efectos pulmonares del uso a largo plazo del cigarrillo electrónico: ¿Se están despejando nubes? *Revista Respiratoria Europea*, 31(163).
- Effah, F., Taiwo, B., Baines, D., Bailey, A., y Marczylo, T. (2022). Efectos pulmonares de los sabores de e-líquidos: una revisión sistemática. *Revista de Toxicología y Salud Ambiental, Parte B*, 25(7), 343–371.
- Elbrecht, D. H., Hickman, C. J. L., y J. J. (2016). Teoría de la resistencia eléctrica transepitelial/endotelial (TEER) y aplicaciones para dispositivos microfluídicos de cuerpo en chip. *Revista de Investigación y Tratamiento de Enfermedades Raras*, 1.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. (2022). *Prevalencia de tabaquismo y uso de cigarrillos electrónicos en México*.
- Eshraghian, EA, Al-Delaimy, WK (2021). Una revisión de los componentes identificados en líquidos y aerosoles de cigarrillos electrónicos. *Tobacco Prevention & Cessation*. 10.
- Fisherscientific. (2025). *Medios de cultivo celular*. <https://www.fishersci.es/es/es/scientific-products/featured-categories/classical-basal-cell-culture-media/cell-culture-media.html>
- Gerloff, J., Sundar, I. K., Freter, R., Sekera, E. R., Friedman, A. E., Robinson, R., Pagano, T., y Rahman, I. (2017). Inflammatory response and barrier dysfunction by different e-cigarette flavoring chemicals identified by gas chromatography-mass spectrometry in e-liquids and e-vapors on human lung epithelial cells and fibroblasts. *Applied In Vitro Toxicology*, 3(1), 28–40.
- Gobierno del Estado de México. (2025). *Día Mundial sin Tabaco*. [https://edomex.gob.mx/mundial\\_tabaco\\_2022](https://edomex.gob.mx/mundial_tabaco_2022)

- Harris, R. (2019). Los CDC confirman que un aditivo de THC, el acetato de vitamina E, es el culpable de la mayoría de las muertes por vapeo. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/12/20/790154919>
- Jara-Reinoso, M. D., y Arráiz-De-Fernández, C. (2024). Uso del cigarrillo electrónico y riesgo de padecer enfermedades respiratorias en adolescentes y adultos jóvenes. *Ciencia y Enfermería*, 30, 01.
- Kaval, M. (2017). Introduction: The lung epithelium. En *ScienciaDirect. Manual de Medicina de Murray y Nadel*.
- Kim, S., Suarez, A., y Ponceo, P. (2024). Toxicity of propylene glycol and vegetable glycerin in e-liquids. *Toxicology Reports*, 11, 101–109.
- Komura, M., Sato, T., y Yoshikawa, H. (2016). Propylene glycol, a component of electronic cigarette liquid, damages epithelial cells in human small airways.
- Kosarac, I., Kubwabo, C., Katuri, G. P., Petraccone, D., y Mischki, T. K. (2021). Vitamin E acetate determination in vaping liquids and non-targeted analysis of vaping emissions. *Frontiers in Chemistry*, 9.
- Kucharska, M., Wesółowski, W., Czerczak, S., y Soćko, R. (2016). Testing of the composition of e-cigarette liquids—Manufacturer-declared vs. true contents in a selected series of products. *Medycyna Pracy*, 67(2), 239–253.
- Kuri-Morales, P. A. (2016). El tabaquismo en México: una epidemia persistente. *Salud Pública de México*, 58(2), 171–173.
- Lerner, C. A., Sundar, I. K., y Yao, H. (2016). Los vapores producidos por cigarrillos electrónicos inducen toxicidad, estrés oxidativo y respuesta inflamatoria. *Toxicology Reports*.
- Martínez-Laderas, A. J., Montañez-Aguirre, M., y Gonzalez-Valdaremar, C. (2023). Efectos del vapeo en la salud respiratoria. *Revista de Neumología y Medicina Respiratoria*, 12(1), 15–25.

- Muthumalage, T., Prinz, M., Ansah, K. O., Gerloff, J., Sundar, I. K., & Rahman, I. (2018). Inflammatory and Oxidative Responses Induced by Exposure to Commonly Used e-Cigarette Flavoring Chemicals and Flavored e-Liquids without Nicotine. *Frontiers in physiology*, 8, 1130.
- Muthumalage, T., Lamb, T., Friedman, M. R., & Rahman, I. (2019). E-cigarette flavored pods induce inflammation, epithelial barrier dysfunction, and DNA damage in lung epithelial cells and monocytes. *Scientific reports*, 9(1), 19035.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2018). *Public Health Consequences of E-Cigarettes*.
- National Institute on Drug Abuse. (2020). *Cigarrillos electrónicos: Una revisión de la evidencia científica*.
- Neumológica. (2023). Cómo el vapeo puede dañar los pulmones y otros órganos. <https://www.neumologica.org/noticias/como-el-vapeo-puede-danar-los-pulmones-y-otros-organos/>
- Nicolas, A., et al. (2021). High throughput transepithelial electrical resistance (TEER) measurements. *Royal Society of Chemistry*, 1676–1685.
- Ocasio-Peña. (2023). Vaporizadores en adolescentes: factores asociados, prevalencia y perspectiva comunitaria. *SciELO*, 22(1).
- Omaiye, E. E., McWhirter, K. J., Luo, W., Pankow, J. F., y Talbot, P. (2019). High-Nicotine Electronic Cigarette Products: Toxicity of JUUL Fluids and Aerosols Correlates Strongly with Nicotine and Some Flavor Chemical Concentrations. *Chemical Research in Toxicology*, 32(6), 1058–1069.
- Organización Mundial de la Salud. (2024). *Cigarrillos electrónicos: Una amenaza para la salud pública*.
- Petpiroon, N., Ketkuekul, W., Sukrka, K., Wang, C., Liang, Y., Wang, M., Liu, Y., Li, Q., Kamra, R., Maruse, K., Aueviriyavit, S., y Takahashi, K. (2023). Development of lung tissue models and their applications. *ScienceDirect*, 334.

- Ponciano-Rodríguez, G., y Chávez Castillo, C. A. (2020). Efectos en la salud de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN). *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 63(6), 7-19.
- Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. (s.f.). *Salud Pública de México*, 58(2), 157–169.
- Qi, L., Knifley, T., Piecoro, D. W., Rychahou, P., Wu, J., O'Connor, K. L., y Chen, M. (2020). In vivo Tumor Growth and Spontaneous Metastasis Assays Using A549 Lung Cancer Cells. *Bio-protocol*, 10(7), e3579.
- Sánchez-Rodríguez. (2021). La significancia estadística y los intervalos de confianza: ¿qué me indican y cómo puedo interpretarlos? *Casos y revisiones de Salud. Universidad Nacional Autónoma de México*, 3(2), 74-82.
- Sandhu, N. (2020). Hay indicios de que los aceites de vitamina E se relacionan con enfermedades pulmonares. *UC Merced Nicotine & Cannabis Policy Center*.
- Sassano, F., et al. (2018). Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput assay. *PLOS Biology*.
- Schweitzer, K. S., Chen, S. X., y Law, S. (2015). Efectos proinflamatorios del vapor de cigarrillos electrónicos. *Toxicology Reports*.
- Scott, A., Lugg, S. T., y Aldridge, K. (2018). Efectos proinflamatorios del condensado de vapor de cigarrillo electrónico en los macrófagos alveolares humanos. *Tórax*, 73, 1161-1169.
- Sergio-Bello, S. (2020). Daño pulmonar asociado al uso de cigarrillos electrónicos-vapeadores. *Scielo*.
- Sigma. (2021). User guide Millicell ERS-2. Electrical Resistance System. Millipore. <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/407/335/00108103w-mk.pdf?srsId=AfmBOoruIrHlfCqqUeLaZlnF0paUGkABzAPIHMaS3h06jSV52Q1V8WDI>

Srinivasan, B., y Maouster, L. (2015). TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. *Journal of Laboratory Automation*, 20(2), 147–155.

ThermoFisher. (s.f.). Descongelación de células. <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/references/gibco-cell-culture-basics/cell-culture-protocols/thawing-cells.html#:~:text=El%20objetivo%20de%20la%20descongelaci%C3%B3n,para%20mantener%20la%20viabilidad%20celular>.

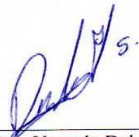
Usaga, M. D. (2023). Efectos nocivos del cigarrillo electrónico para la salud humana. Una revisión. *Revista Colombiana de Neumología*, 35(1), 21.

Wang, T., et al. (2020). Vitamin E acetate induces dose-dependent pulmonary toxicity in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 63(5), 671–680.

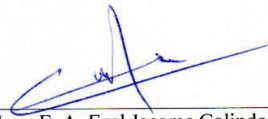
Wang, Y., Kon, L. Y., y Ying, K. (2022). Evaluation of epithelial barrier function using TEER measurements. *Methods in Molecular Biology*, 2389, 135–14.

Yasin, Z., Idrus, F., y Tee, G. (2023). Comparasion of Thp-1 macrophages Viability in different types of culture vessel. *Journal of tropical life science*, 13(2), 359-3698.

Visto bueno de asesores



\_\_\_\_\_  
Dra. Yazmín Debray García  
Asesora externa  
Instituto Nacional de Enfermedades  
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.  
Departamento de Investigación en Toxicología  
y Medicina Ambiental  
Ced. Prof. 13560839



\_\_\_\_\_  
M. en E. A. Ezel Jacome Galindo Pérez  
Asesor Interno  
Dpto. El Hombre y su Ambiente  
UAM-Unidad Xochimilco.  
No. Económico: 44093



\_\_\_\_\_  
Carreón Cruz María del Carmen  
Matrícula: 2203059690