

## REVISIONES

# SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CIGARRILLO ELECTRONICO PARA DEJAR DE FUMAR

## *Safety and Efficacy of Electronic Cigarettes for Quitting Smoking*

Los cigarrillos electrónicos se promocionan como alternativa para dejar de fumar o reducir el consumo de tabaco. Esta revisión sistemática evaluó su seguridad y eficacia. Según los resultados obtenidos, no hay pruebas suficientes para afirmar que este tipo de cigarrillos sean más efectivos que otros tratamientos aprobados para abandonar el hábito.

**PALABRAS CLAVE:** Cigarrillo Electrónico; Seguridad; Eficacia; Cesación Tabáquica

**KEY WORDS:** *Electronic Cigarette; Safety; Efficacy; Smoking Cessation*

Emilce Vicentin<sup>1</sup>, Pablo Copertari<sup>1</sup>, Virgilio Petrungaro<sup>1</sup>, Norberto Barabini<sup>1</sup>, Laura Ferreiros Gago<sup>1</sup>, Jimena Bugna Hortonedá<sup>1</sup>, Roberto Ledesma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina.

## INTRODUCCION

En Argentina, la mortalidad por el tabaquismo asciende a más de 40 000 personas por año y conlleva una pérdida de 824 804 años de vida saludables. El descenso de la prevalencia del tabaquismo en adultos de entre 18 y 64 años ha sido constante a nivel nacional: desde 39,8% en 1999 a 30,1% en 2009<sup>1</sup>. Las terapias disponibles para abandonar el hábito son de reemplazo de nicotina, de bloqueo, de disuasión y sintomática. Hay otras con insuficiente evidencia de efectividad (benzodiazepinas, betabloqueantes, citisina, acetato de plata, cannabinoides, cigarrillo electrónico [CE], acupuntura tradicional, etc.)<sup>2</sup> o con evidencia de ineficacia (inhibidores de la recaptación de serotonina, naltrexona, mecamilamina, láser e hipnosis)<sup>2</sup>.

Los CE han sido introducidos en el mercado como una alternativa para dejar de fumar o reducir el consumo de tabaco. El aumento en su uso puede deberse, entre otros factores, al hecho de que imitan los efectos psicológicos, cognitivos, sociales y el comportamiento del hábito de fumar<sup>3</sup>. Es importante abordar el papel de los CE como una puerta de entrada para fumar tabaco, o bien como un disparador de recaída.

Los CE están constituidos básicamente por tres elementos (batería, atomizador y cartucho), que se ensamblan entre sí y forman el dispositivo (Figura 1). Cuando el usuario "vapea", el atomizador se calienta y el líquido situado en el cartucho

se vierte en su interior y se convierte en vapor inhalado; se trata de un aerosol con finas partículas líquidas y/o sólidas en suspensión. La composición del vapor generado depende de los ingredientes del líquido, de las características eléctricas de la batería, de la temperatura y de las características del cartucho<sup>4</sup>. Puede contener compuestos y metales (cromo, plomo y níquel, este último en un nivel más elevado que los detectados en el humo de los cigarrillos convencionales) clasificados como carcinogénicos por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer<sup>5</sup>. Los CE se clasifican según generaciones: los primeros se parecen a los cigarrillos convencionales y tienen baterías chicas; los de segunda y tercera generación (Figura 2) poseen baterías más grandes y recargables, lo que da lugar a niveles de nicotina en plasma más altos<sup>6</sup> y permite que los usuarios rellenen con diferentes líquidos y saborizantes<sup>7</sup>, y regulen a voluntad el contenido de nicotina e involuntariamente de otros productos desconocidos. El problema de la manipulación, al introducir el líquido en el CE, es que parte de esa nicotina puede entrar en contacto con la piel y producir irritación, o ser ingerida por niños de manera accidental. Se sabe que la ingesta de una dosis de apenas 6 mg puede ser letal para ellos<sup>5</sup>. La mayor parte de los CE se comercializan a través de Internet, que los presenta como inocuos y facilitadores de la deshabitación o la reducción del consumo. Se señala que los CE no contienen nicotina, y se ofrecen saborizantes.

Dadas las actuales controversias sobre la seguridad y eficacia del CE como intervención para dejar de fumar, el objetivo de la evaluación fue dar respuesta a estos interrogantes y establecer un marco de referencia apropiado, que permita tomar decisiones en el ámbito de la salud pública. Desde una perspectiva para consumidores en la población general, se abordó el empleo del CE como intervención para la cesación tabáquica a 6 meses de uso, comparado con métodos sustitutivos de nicotina aprobados de carácter estándar.

## MÉTODOS

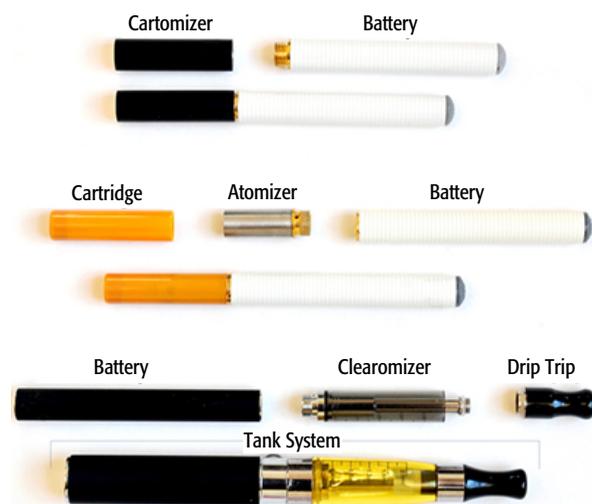
Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sensible y exhaustiva, con los siguientes términos: (*"electronic cigarettes"*[MeSH Terms] OR (*"electronic"*[All Fields] AND *"cigarettes"*[All Fields]) OR *"electronic cigarettes"*[All Fields]) AND (*"review"*[Publication Type] OR *"review literature as topic"*[MeSH Terms] OR *"systematic review"*[All Fields])) AND *systematic* [sb], en las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip Database, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouse, Lilacs, Scielo, Clinical Trials.gov, Orpha.net, Google académico y búsqueda manual.

La búsqueda arrojó un total de 111 estudios publicados hasta el 14 de octubre de 2016, los cuales fueron evaluados mediante la escala Jadad por dos revisores independientes. Las discrepancias fueron dirimidas por un tercer revisor. Del total de los estudios, sólo 7 se consideraron relevantes en virtud de su calidad metodológica y de los puntos finales acordados: cesación a 6 meses y eventos adversos (EA) (ver Figura 3).

La cesación se definió como abstinencia completa de cigarrillos reportada por el paciente durante un tiempo de seguimiento de al menos 6 meses<sup>8</sup>.

Quedaron excluidas las revisiones sistemáticas (RS) y los

FIGURA 1. Cigarrillo electrónico de primera generación.



Fuente: Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Estados Unidos.

metaanálisis (MA) que no incluían cesación a 6 meses y los de baja calidad metodológica, que presentaban heterogeneidad y/o sesgo de publicación.

## RESULTADOS

Entre los 7 estudios incluidos, hubo 2 estudios primarios (investigaciones clínicas controladas aleatorizadas [ICCA], que constituyeron la base de las revisiones incluidas) y 5 RS y MA.

- Análisis de los estudios primarios incluidos (eficacia y seguridad)

Bullen<sup>8</sup> constituyó una ICCA (N=1293) de tres grupos paralelos, cuyo objetivo fue investigar si el CE era más efectivo que los parches de nicotina para ayudar a abandonar el hábito a los fumadores que manifestaban ese deseo. Los puntos finales fueron: cesación a los 6 meses (abstinencia durante todo el seguimiento en el período, con permiso para ≤5 cigarrillos en total), prevalencia a 7 días del momento de la cesación (proporción de participantes que autorreportan no haber fumado —ni siquiera una pitada— en los últimos 7 días) y EA atribuidos al uso de CE. Las pérdidas de seguimiento al momento del punto final del resultado fueron del 22%; de 17% (n/N=48/289) en el grupo de CE con nicotina, 27% (n/N=80/295) en el grupo de parches y 22% (n/N=16/73) en el grupo de CE sin nicotina (placebo).

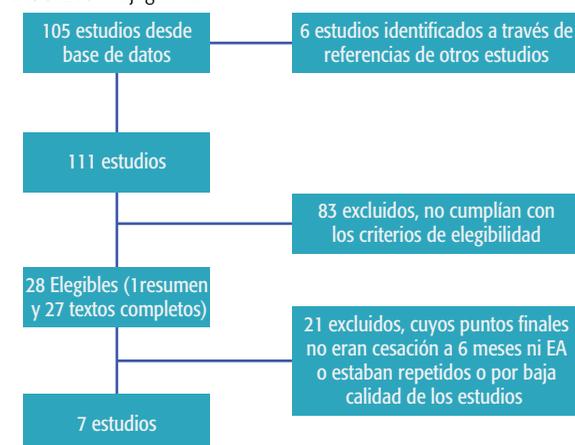
A los 6 meses de seguimiento, los resultados fueron: en

FIGURA 2. Cigarrillo electrónico de segunda y tercera generación.



Fuente: Asociación Colombiana de Vapeadores.

FIGURA 3. Flujoograma.



Fuente: Elaboración propia.

CE de nicotina versus parches, diferencia absoluta de riesgo (DAR) de 1,51 (IC95%: -2,49 a 5,51); y en CE de nicotina versus CE con placebo, DAR de 3,16 (IC95%: -2,29 a 8,61). La razón de tasas de incidencia para CE con nicotina versus parches fue de 1,05 (IC95%: 0,82 a 1,34,  $p=0,7$ ).

Al comparar el CE con los parches, este estudio no pudo determinar diferencias para mejorar la cesación del hábito de fumar a los 6 meses de seguimiento. La incidencia de EA serios para los grupos de CE con nicotina, parches y CE con placebo fue de 19,7%, 11,8% y 13,9%, respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos. Los autores concluyeron que deberían realizarse más estudios para determinar la relación entre el beneficio clínico y los EA a partir de los tres meses de uso de los CE.

Caponnetto<sup>9</sup> realizó una ICCA (N=300) de tres grupos paralelos: grupo A (N=100) de CE con nicotina (dosis de 7,2 mg, 12 semanas), grupo B (N=100) de CE con nicotina (dosis de 7,2 mg, 6 semanas; y de 5,4 mg, 6 semanas), grupo C (N=100) de CE sin nicotina (12 semanas). Hubo un seguimiento a las 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 y 52 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del CE para la reducción o cesación del hábito en fumadores con  $\geq 40$  cigarrillos/día y sin intención de dejar de fumar. Los puntos finales fueron: cesación, reducción  $\geq 50\%$  cigarrillos/día y EA más frecuentes.

La cesación no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a las 52 semanas ( $p=0,59$ ). Respecto a la reducción  $\geq 50\%$  cigarrillos/día, se observó una disminución significativa en el valor mediano (por evaluación según protocolo) en cada visita de estudio en el uso de cigarrillos/día en todos los grupos de estudio. La prueba de rangos de Wilcoxon indicó  $p<0,0001$ .

Los autores sugieren que los CE son prometedores para reducir el número de cigarrillos fumados y pueden conducir a soportar la abstinencia del tabaco, pero el estudio tuvo un alto nivel de pérdidas en el curso del seguimiento. Este sesgo de desgaste pone en riesgo la confiabilidad de los resultados.

- Análisis de las revisiones incluidas (eficacia)

El MA de McRobbie<sup>10</sup> incluyó 2 ICCA (N=957). Los puntos finales fueron: cesación, reducción y EA. La cesación (CE versus placebo) mostró un riesgo relativo: RR 2,29 (IC 95%: 1,05 a 4,96,  $I^2=0\%$ ,  $p=0,58$ ), y la reducción (disminución  $\geq 50\%$  cigarrillos/día) mostró un RR 1,31 (IC95%: 1,02 a 1,68, criterio de heterogeneidad:  $I^2=0\%$ ,  $p=1$ ). El uso de los CE con nicotina fue asociado a una alta tasa de cesación durante al menos 6 meses, en comparación con los participantes que utilizaron el placebo (CE sin nicotina) y al 31% de probabilidades de reducir el consumo de cigarrillos comparado con placebo. No se observaron EA graves. Los estudios tuvieron un alto nivel de sesgo; al aplicarles el sistema GRADE, los autores verificaron que la calidad de la evidencia de los resultados era baja o muy baja debido a la imprecisión generada por el pequeño número de ensayos incluidos.

La RS y MA de Rahman<sup>11</sup> incluyó los siguientes puntos finales: cesación (eficacia del CE con y sin nicotina sobre

la abstinencia del consumo de tabaco), asociación entre el uso de CE y dejar de fumar (a largo plazo y después de al menos 6 meses de uso) y reducción. La RS comprendió 6 estudios (N=7551 participantes), y el MA, 2 ICCA (N=1242 participantes). El resultado global del efecto para cesación del CE versus placebo fue: RR 2,29 (IC 95%: 1,05 a 4,97,  $I^2=0\%$ ,  $p=0,58$ ). Para asociación, el tamaño global del efecto fue medido mediante el tamaño del efecto (ES) = 0,20 (IC95%: 0,11 a 0,28,  $I^2=93,4\%$ ,  $p<0,001$ ). Los autores concluyeron que el uso de CE está asociado a cesación y reducción. A raíz de la alta heterogeneidad entre los estudios, los resultados no son confiables. Otra limitación de este estudio es la falta de clasificación del estatus del fumador (grado de dependencia de cada uno), lo cual permitiría realizar un análisis específico de cada subgrupo.

El MA de Kalkhoran<sup>12</sup> evaluó cesación. Se incluyeron 38 estudios en la RS y 20 con grupo control en el MA. La medida común del resultado fue OR 0,72 (IC95%: 0,57 a 0,91,  $I^2=77,4\%$ ,  $p<0,0005$ ). Según este MA, quienes habían utilizado CE mostraron un 28% más de eficacia para dejar de fumar que con placebo. Los autores consignaron la existencia de una alta variabilidad en la calidad de los estudios, junto a una alta heterogeneidad entre ellos. Otra limitación surge de la definición empleada para medir cesación en cuanto a su duración y en cómo fue definida. Además, los autores señalaron que el uso del CE y el cese se evaluaron al mismo tiempo. Por todo lo expuesto, los resultados obtenidos no son confiables.

La RS y el MA de Vanderkam<sup>13</sup> incluyeron 2 ICCA. Los usuarios de CE disminuyeron el consumo de tabaco en comparación con el grupo placebo (RR 1,30; IC 95%: 1,02 a 1,66) a los 6 meses. La tasa de cesación a los 3 meses fue mayor con el CE (RR 2,55; IC95%: 1,31 a 4,98). Los autores determinaron que el uso del CE disminuye el consumo de tabaco entre los fumadores habituales.

La RS y MA de Hartmann-Boyce<sup>14</sup> es una actualización del MA de McRobbie<sup>10</sup> y evalúa la seguridad y eficacia de los CE en la cesación a largo plazo. En términos de eficacia, ambos obtuvieron los mismos resultados, pues no incluyeron más estudios. La tecnología involucrada y los efectos de liberación de nicotina en los CE de nueva generación son desconocidos.

- Análisis de las revisiones incluidas (seguridad)

Ninguno de los estudios incluidos estableció EA a largo plazo.

La RS de Pisinger<sup>6</sup> incluyó 76 estudios, cuyos puntos finales fueron determinar los componentes del líquido del CE y del vapor y los EA. Este estudio encontró partículas finas/ultrafinas, metales nocivos (nanopartículas de estaño, cromo y níquel), nitrosaminas cancerígenas, compuestos orgánicos volátiles y carbonilos cancerígenos, además de nicotina y una alta concentración de compuestos que no se encuentran en cigarrillos convencionales, como la glicerina y el propilenglicol. Los resultados sobre EA a corto plazo citados fueron: mareos, irritación de la garganta, sensación de cabeza vacía y tos. Según los autores, difícilmente los

CE pueden ser considerados inofensivos.

La RS de reporte de casos de Hua<sup>15</sup> incluyó 26 estudios de serie de casos, cuyo punto final fueron los EA atribuidos al uso de CE. Se detectaron 25 EA posteriores al uso o exposición al CE o a sus líquidos, identificados en 3 categorías: efectos sistémicos (12), intoxicación aguda con nicotina (12) y daño mecánico (2). Los autores determinaron que la salud de los niños y los adultos puede ser afectada negativamente por el CE y/o sus accesorios, hasta con riesgo de muerte. Los datos indican además que su uso puede causar EA en individuos sanos y exacerbar condiciones preexistentes.

Por otra parte, en la RS y MA de Hartmann-Boyce<sup>14</sup> ninguno de los estudios incluidos consignó EA graves; los más frecuentes fueron irritación de boca y garganta.

La ICCA de Bullen<sup>8</sup> mostró datos sobre EA, con proporciones similares entre los grupos (44,4% en CE con nicotina versus 44,7% en parches y 45,6% en placebo). En CE con nicotina versus parche se registró RR 0,99 (IC95%: 0,81 a 1,22; N=456) y en CE con nicotina versus placebo (CE sin nicotina), RR 0,97 (IC95%: 0,71 a 1,34; N=298).

Según la ICCA de Caponnetto<sup>9</sup>, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EA a 3 y 12 meses de seguimiento entre el CE con nicotina y placebo. Ello demuestra que, en todos los grupos, la frecuencia de EA (con la excepción de irritación de la garganta) disminuyó significativamente con el tiempo.

Otros artículos encontrados aportaron mayor información respecto a la seguridad de los CE. Un informe realizado en 2013 por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos cita 47 reportes de EA relacionados con CE, 8 de los cuales fueron severos: neumonía, fallo cardíaco, quemaduras por explosión de las baterías y muerte de un niño por un posible ahogamiento con un cartucho. Aunque no se pueda justificar la relación causal entre el uso de estos productos y los eventos, en todos los casos las implicaciones en salud quedaron demostradas<sup>16</sup>.

Un artículo publicó EA relacionados con explosiones de CE por el litio contenido en la batería, reportados en 2009-2014 en Estados Unidos. Las lesiones por explosión de CE ocasionaron 25 incidentes, entre los cuales se mencionan: quemaduras por fuego directo (80% de los pacientes), que-

maduras químicas (33%) y lesiones por explosión (27%). Los pacientes presentaron lesiones en la cara (20%), las manos (33%) y el muslo o la ingle (53%)<sup>17</sup>.

## DISCUSION

Considerando el pequeño número de ensayos controlados, la variabilidad y la baja calidad de los estudios, los conflictos de interés observados, la heterogeneidad de dosis, tipos y generaciones de CE utilizados, la falta de información respecto a las escalas usadas para valorar la dependencia al hábito tabáquico y la escasa ventana de seguimiento ( $\leq 6$  meses), no se ha podido demostrar la eficacia y seguridad del CE comparado con otras opciones terapéuticas disponibles y aprobadas para dejar de fumar.

Con respecto a los puntos finales, el más confiable es la abstinencia luego de un año. Sin embargo, son muy escasos los estudios con este seguimiento post-intervención.

No existen pruebas sustentables para afirmar que los CE son efectivos para dejar de fumar, a pesar de que un estudio<sup>9</sup> de baja calidad metodológica informó resultados beneficiosos. Por lo tanto, su uso es desaconsejable en aquellas personas que nunca probaron tabaco porque puede generar adicción a la nicotina, tal como quedó demostrado en el estudio presentado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>18</sup>.

Además, los CE podrían constituir una nueva puerta de entrada a la adicción, especialmente en jóvenes y adultos o en ex fumadores que sucumben ante la novedad y vuelven a normalizar el hábito. Aunque podría ayudar a reducir el consumo de cigarrillos en casos individuales, que no han respondido a la cesación tabáquica por otros métodos aprobados, su uso no es recomendable, dado que la prioridad siempre deben ser los métodos seguros.

Los EA a corto plazo son frecuentes y moderados, y no pueden ser considerados inofensivos: tanto la salud de los niños (que pueden ingerir por error el contenido de los cartuchos) como la de los adultos se ve afectada negativamente por la utilización del CE, que puede producir lesiones severas o letales, afectar a individuos sanos (fumadores pasivos) y exacerbar condiciones preexistentes. Por otra parte, es probable que los efectos causados por la nicotina (adicción, patología cardiovascular y mayor riesgo de cáncer) sean

**DECLARACION DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Vicentín E y col. Seguridad y eficacia del cigarrillo electrónico para dejar de fumar. Rev Argent Salud Pública. 2018; Mar;9(34):35-39. los mismos que los asociados con el consumo de tabaco.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

<sup>1</sup> Informe sobre los cigarrillos electrónicos: situación actual, evidencia disponible y regulación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. 2014. [Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/InformeCigarrilloselectronicos.pdf>] [Último acceso: 21/03/2018]

<sup>2</sup> Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Recomendaciones basadas en la evidencia científica. Versión breve con herramientas para facilitar la aplicabilidad. Ministerio de Salud de la Nación. 2014. [Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000072cnt-2014-05\\_guia\\_tabaco.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000072cnt-2014-05_guia_tabaco.pdf)] [Último acceso: 03/27/18]

<sup>3</sup> Jerry J, Collins G, Strem D. E-Cigarettes: Safe to Recommend to Patients? *Cleve Clin J Med.* 2015;82:521-6.

<sup>4</sup> Goniewicz M, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of Selected Carcinogens and Toxicants in Vapour from Electronic Cigarettes. *Tob Control.* 2014;23:133-9.

<sup>5</sup> Jimenez Ruiz C, Solano Reina S, de Granda Orive J, Signes-Costa Minaya J, de Higes Martinez E, Riesco Miranda J, et al. El cigarrillo electrónico. Declaración oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre la eficacia, seguridad y regulación de los cigarrillos electrónicos. *Arch Bronconeumol.* 2014;50:362-7.

<sup>6</sup> Pisinger C, Døssing M. A Systematic Review of Health Effects of Electronic Cigarettes. *Prev Med.* 2014;69:248-60.

<sup>7</sup> Grana R, Benowitz N, Glantz S. E-Cigarettes: A Scientific Review. *Circulation.* 2014;129:e490-e492.

<sup>8</sup> Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2013;382:1629-37.

<sup>9</sup> Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al.

Efficiency and safety of an eElectronic cigAreTte (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS One.* 2013;8:e66317.

<sup>10</sup> McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation and Reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;12.

<sup>11</sup> Rahman M, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122544. [Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378973>] [Último acceso: 22/03/2018]

<sup>12</sup> Kalkhoran S, Glantz S. E-Cigarettes and Smoking Cessation in Real-World and Clinical Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4:116-28.

<sup>13</sup> Vanderkam P, Boussageon R, Underner M, Langbourg N, Brabant Y, Binder P, et al. Efficacy and Security of Electronic Cigarette for Tobacco Harm Reduction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Presse Med.* 2016;45:971-85.

<sup>14</sup> Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;9.

<sup>15</sup> Hua M, Talbot P. Potential Health Effects of Electronic Cigarettes: A Systematic Review of Case Reports. *Prev Med Rep.* 2016;4:169-78.

<sup>16</sup> Chen IL. FDA Summary of Adverse Events on Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013;15:615-6.

<sup>17</sup> Brownson E, Thompson C, Goldsberry S, Chong J, Friedrich J, Pham T, et al. Explosion Injuries from E-Cigarettes. *N Engl J Med.* 2016;375:1400-02.

<sup>18</sup> Seguridad y eficacia del cigarrillo electrónico en la práctica clínica. ANMAT. 2016. [Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/ets/INFORME\\_CE\\_20-12-2016.pdf](http://www.anmat.gov.ar/ets/INFORME_CE_20-12-2016.pdf)] [Último acceso: 22/03/2018]



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Compartir igual – Si se realizan obras derivadas deben distribuirse bajo la misma licencia del original.