

LA CIENCIA VISIBLE PARA TODOS

Por un futuro sin humo



PMI SCIENCE
PHILIP MORRIS INTERNATIONAL



CONTENIDO

1

UN FUTURO SIN HUMO

- 04 Alternativas sin humo para fumadores adultos
- 05 Fumar y dejar de fumar
- 06 Integración de la reducción del riesgo con la aceptación por fumadores actuales
- 07 Regulación de los productos sin humo

2

NUESTROS PRODUCTOS

- 10 Productos de nicotina inhalable
- 13 Productos de nicotina no inhalable

3

NUESTRA CIENCIA

- 16 Nuestro enfoque científico
- 18 ¿Cómo realiza PMI sus evaluaciones científicas?

4

NUESTROS HALLAZGOS

DESARROLLO DE PLATAFORMAS

- 22 No hay combustión en THS
- 24 Reducción de las emisiones de sustancias químicas nocivas
- 28 Sin efectos adversos en la calidad general del aire de interiores

EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

- 30 Reducción de la toxicidad
- 32 Efectos sobre el riesgo de EPOC y ECV
- 33 Efectos sobre el riesgo de cáncer de pulmón

EVALUACIÓN CLÍNICA

- 34 Menos manchas en los dientes
- 35 Absorción de nicotina
- 36 Reducción de la exposición a sustancias químicas nocivas
- 38 Impacto positivo en la salud de los fumadores

PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

- 40 Intención de uso
- 41 Riesgo percibido del THS y comportamiento de cambio
- 42 Comportamiento de uso

EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

- 43 Modelo de impacto en la salud de la población
- 44 La mayoría de los usuarios de THS dejan de fumar cigarrillos y usan solo THS
- 45 Fumadores que han cambiado a productos de calentamiento de tabaco (HTPs) de PMI en todo el mundo

5

ESTUDIOS INDEPENDIENTES Y REVISIONES

- 48 Estudios independientes y revisiones

6

DATOS Y CIFRAS

- 52 Hitos en nuestra trayectoria libre de humo
- 54 Glosario y acrónimos
- 56 Referencias



DESARROLLO DE PLATAFORMAS

Página 22



EVALUACIÓN CLÍNICA

Página 35



EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

Página 43



EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

Página 30



PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

Página 40



1 POR UN FUTURO SIN HUMO



Más información
en pmiscience.com

Nuestro objetivo en Philip Morris International (PMI) es ofrecer alternativas sin humo que tengan el potencial de reducir el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en comparación con continuar fumando. Los recientes avances en ciencia y tecnología han hecho posible el desarrollo de productos innovadores que los fumadores adultos de hoy en día aceptan y que son alternativas menos dañinas a continuar fumando.

En esta sección

- 04 Alternativas sin humo para fumadores adultos
- 05 Fumar y dejar de fumar
- 06 Integración de la reducción del riesgo con la aceptación por fumadores actuales
- 07 Regulación de los productos sin humo



CAPÍTULO 1

ALTERNATIVAS SIN HUMO PARA FUMADORES ADULTOS

Fumar tabaco causa numerosas enfermedades graves y aumenta el riesgo de muerte prematura.

Las estrategias de control del tabaco en la mayoría de los países se centran en medidas sobre la oferta y demanda que pretenden evitar la iniciación, reducir el consumo y fomentar el dejar de fumar. El resultado de estas medidas es un descenso de la incidencia de fumar en las últimas tres décadas, pero es poco probable que logren erradicarlo en poco tiempo. De hecho, en la actualidad hay cerca de mil millones de fumadores en el mundo y, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), este número no disminuirá significativamente en los próximos años.¹

Dado el número de fumadores que continuarán fumando cigarrillos y, puesto que contamos con tecnología que seguirá desarrollándose, tiene sentido ofrecerles alternativas sin humo menos nocivas pero igualmente satisfactorias.

En este sentido, las políticas y normativas sensatas basadas en el riesgo, deberían permitir a los fumadores adultos tener acceso a productos sin humo, sustentados científicamente, que puedan contribuir a limitar el daño causado por fumar de una manera más eficaz y rápida que las medidas tradicionales.

“HACE SIETE AÑOS, NOS PROPUSIMOS REINVENTAR EL FUTURO DE PMI: UN FUTURO EN EL QUE LOS CIGARRILLOS QUEDARÍAN OBSOLETOS, Y SERÍAN SUSTITUIDOS POR ALTERNATIVAS MENOS DAÑINAS BASADAS EN LA CIENCIA”.

Jacek Olczak Director Ejecutivo, Philip Morris International



FUMAR Y DEJAR DE FUMAR

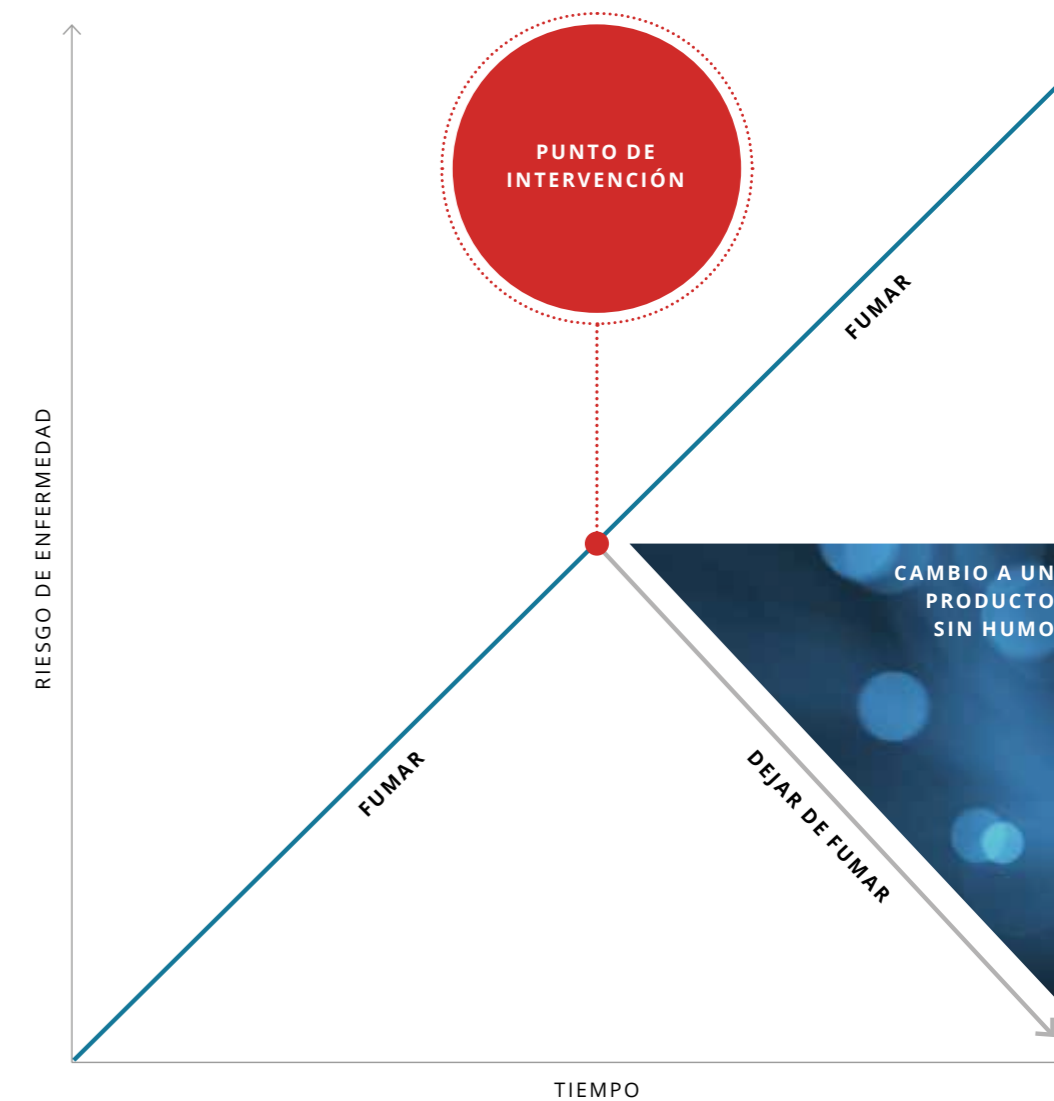
De acuerdo con los estudios epidemiológicos, fumar aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco.

Los estudios epidemiológicos también han demostrado que si un fumador deja de fumar, el riesgo de desarrollar alguna enfermedad relacionada con el consumo de tabaco disminuye.

Dado que dejar de fumar es el “estándar de referencia” para evaluar la reducción del riesgo en los fumadores adultos,² nuestro objetivo es desarrollar productos que tengan un perfil de riesgo lo más cercano posible al de dejar de fumar, al tiempo que sean alternativas a los cigarrillos aceptables para los fumadores adultos que de otro modo seguirían fumando.

FIGURA 1

Representación conceptual del riesgo acumulado de fumar y del efecto de dejar de fumar a lo largo del tiempo.³ Las líneas rectas utilizadas en esta figura son solo ilustrativas, ya que la acumulación del riesgo de enfermedad y la reducción al dejar de fumar y cambiar a un producto sin humo siguen diferentes trayectorias según las distintas enfermedades.





CAPÍTULO 1

INTEGRACIÓN DE LA REDUCCIÓN DEL RIESGO Y ACEPTACIÓN POR FUMADORES ACTUALES

Para que cualquier alternativa sin humo tenga éxito en la reducción de daños a la población, tiene que cumplir dos criterios: debe demostrarse científicamente que es significativamente menos perjudicial que los cigarrillos; y tiene que satisfacer a los fumadores adultos.

Además del sabor y otros aspectos sensoriales, es importante que el perfil de nicotina sea similar al de los cigarrillos para lograr la aceptación por parte de los fumadores adultos. Los expertos, incluido el U.S. Surgeon General de EE. UU. y el Real Colegio de Médicos del Reino Unido, coinciden en que la nicotina, aunque es adictiva, no es la principal causa de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco.

Las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, como el cáncer de pulmón, las enfermedades cardiovasculares y el enfisema, se deben principalmente a la inhalación de compuestos nocivos que se forman en gran medida cuando se quema tabaco, no por la nicotina solo.

Como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (Food and Drug Administration, FDA) ha declarado⁴ “la inhalación de nicotina (*es decir*, nicotina sin los productos de combustión) supone un riesgo menor para el usuario que la inhalación de nicotina suministrada por el humo de productos de tabaco quemado”.

No todos los productos de tabaco son iguales. Su uso existe a lo largo de un espectro continuo de riesgo, en el que fumar tabaco quemado aporta el mayor riesgo y dejar por completo la nicotina y los productos de tabaco aportan el menor riesgo. El uso de otros productos del tabaco, incluidos los productos sin humo, también se encuentra en ese espectro continuo de riesgo. Es probable que los productos que no queman tabaco sean alternativas mucho menos perjudiciales que seguir fumando.

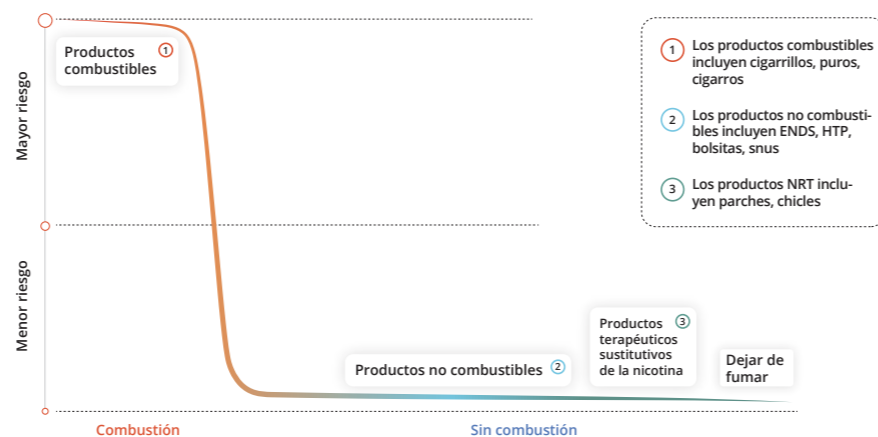
FIGURA 2 LA ECUACIÓN DE REDUCCIÓN DEL DAÑO

Adaptado de la presentación de Clive Bates en la Cumbre del Cigarrillo Electrónico el 19 de noviembre de 2013.



FIGURA 3

El “continuum” de riesgo muestra que los productos no combustibles tienen menos riesgos que los cigarrillos.



ENDS: Electronic Nicotine Delivery Systems (sistemas electrónicos de suministro de nicotina). HTP: Heated Tobacco Products (productos de calentamiento de tabaco). NRT: Nicotine Replacement Therapy (productos terapéuticos sustitutos de la nicotina).

REGULACIÓN DE LOS PRODUCTOS SIN HUMO

Las soluciones tecnológicas y científicas avanzadas requieren herramientas reguladoras avanzadas.

Ofrecer alternativas libres de humo a los fumadores adultos puede reducir el riesgo de daños. Los organismos de salud pública deberían respaldar este enfoque, además de apoyar los esfuerzos ya existentes para evitar que se empiece a fumar y de promover el abandono del hábito.

Una supervisión reguladora avanzada puede proteger la salud pública y, al mismo tiempo, garantizar que los fumadores adultos puedan tener acceso a productos libres de humo y a información precisa y no engañosa sobre estos.

Facilitar el acceso a dicha información es una estrategia lógica de salud pública.

La regulación de hoy en día debería tener en cuenta la naturaleza novedosa de los productos libres de humo. Se debería garantizar que se cumplan los estándares específicos de calidad y rendimiento. Una evidencia científica robusta debería demostrar su perfil de riesgo reducido.

Nuestra contribución hasta la fecha

El conjunto de estudios científicos exhaustivos de nuestro producto sin humo líder –el sistema de calentamiento de tabaco (THS)– se ha presentado a los organismos reguladores de varios países.

En diciembre de 2016 enviamos a la FDA de EE. UU. la solicitud de productos de tabaco de riesgo modificado (Modified Risk Tobacco Products, MRTP) y en marzo de 2017 la solicitud previa a la comercialización de productos de tabaco (Pre Market Tobacco Applications, PMTA).

También presentamos expedientes técnicos y científicos a las autoridades reguladoras de varios estados miembros de la UE.

En abril de 2019, tras una rigurosa revisión científica a través de la vía de la PMTA, la FDA de EE. UU. determinó que autorizar el THS para el mercado estadounidense es adecuado para la protección de la salud pública.⁵

EN JULIO DE 2020, LA FDA DE EE. UU. AUTORIZÓ LA COMERCIALIZACIÓN DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO COMO UN PRODUCTO DE TABACO DE RIESGO MODIFICADO CON INFORMACIÓN SOBRE EXPOSICIÓN REDUCIDA.⁶

LA AGENCIA CONSIDERÓ QUE LA AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS DE TABACO DE RIESGO MODIFICADO CON INFORMACIÓN SOBRE EXPOSICIÓN REDUCIDA ERA “ADECUADA PARA PROMOVER LA SALUD PÚBLICA Y SE ESPERA QUE BENEFICIE A LA SALUD DE LA POBLACIÓN EN SU CONJUNTO”.



NUESTROS PRODUCTOS

DESARROLLO DE NUESTROS PRODUCTOS



Más información
en pmiscience.com

Nuestros productos sin humo se encuentran en varias etapas de desarrollo, producción o comercialización, y todos están diseñados para ofrecer a los fumadores adultos alternativas mejores a seguir fumando. Todos los productos de reciente desarrollo se someten a pruebas rigurosas, incluidas evaluaciones clínicas y no clínicas. Este folleto resume los resultados científicos más representativos sobre el sistema de calentamiento de tabaco (THS).

En esta sección

10 Productos de nicotina inhalable

13 Productos de nicotina no inhalable



CAPÍTULO 2

PRODUCTOS DE NICOTINA INHALABLE

Todos estos productos evitan la combustión de tabaco o la producción de humo, cada uno de una forma. Están diseñados para suministrar un aerosol que contiene nicotina con un nivel reducido de sustancias nocivas y potencialmente nocivas en comparación con el humo de los cigarrillos.

PRODUCTOS DE CALENTAMIENTO DE TABACO

Sistema de calentamiento de tabaco (THS)

Las tecnologías de calentamiento THS incluyen calentamiento con lámina y por inducción.

El sistema THS utiliza una tecnología electrónica de control del calor que calienta el tabaco en un rango de temperatura específico. Existen multitud de datos clínicos y de laboratorio que respaldan su potencial de reducción del riesgo en comparación con fumar cigarrillos de forma continuada. El sistema estándar THS consta de tres componentes: un cargador de bolsillo, un soporte y una unidad de calentamiento de tabaco.

THS 2.2 CALENTAMIENTO CON RESISTENCIA/LÁMINA

Lámina de calentamiento que calienta el tapón de tabaco en el consumible radialmente hacia fuera desde el centro del tapón de tabaco.



LÁMINA

THS 3.0 CALENTAMIENTO POR INDUCCIÓN

El THS de inducción utiliza el mismo principio interno de calentamiento de tabaco que el THS de lámina, pero sin la lámina. Esto significa que no hay contacto directo entre la electrónica y el elemento de calentamiento. El tabaco se calienta desde dentro de la varilla de tabaco por la transferencia de energía a un elemento de calentamiento a través de un campo magnético.



INDUCCIÓN

Sistema de calentamiento con aguja (PHS)

El sistema PHS calienta eléctricamente el tabaco mediante el uso de calentamiento por inducción o por resistencia. Desarrollado por KT&G.*

*KT&G es la empresa líder en tabaco y nicotina de Corea del Sur.



AGUJA

Sistema de calentamiento con horno (OHS)

El sistema OHS utiliza calentamiento externo con una resistencia, sin lámina, a través del ROUNDHEAT TOBACCO SYSTEM™, para calentar el tabaco a través de la superficie externa de la barra de tabaco en lugar de quemarlo como lo hace un cigarrillo.



EXTERNO

PRODUCTOS DE CALENTAMIENTO DE TABACO CON AEROSOL

Sistema de calentamiento con aerosol (AHS)

El sistema AHS combina elementos de cigarrillos electrónicos y productos de calentamiento de tabaco en un único sistema híbrido. Desarrollado por KT&G.



Los productos representados están sujetos a desarrollo continuo y, por lo tanto, los elementos visuales son solo ilustrativos y no representan necesariamente las últimas etapas del desarrollo de productos.

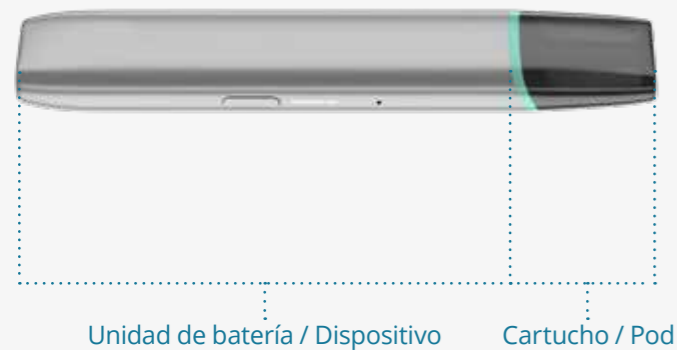


PRODUCTOS DE NICOTINA INHALABLE

PRODUCTOS ELECTRÓNICOS DE VAPOR

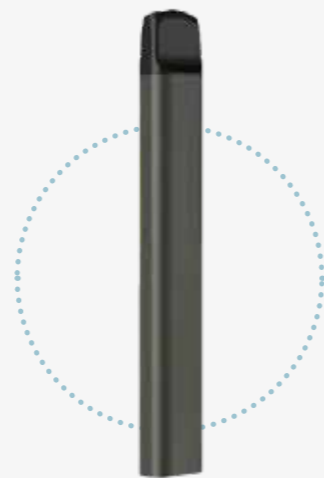
Sistema de vapeo cerámico (CVS)

CVS representa nuestro último avance en la categoría de cigarrillos electrónicos de vapor. La tecnología de calentamiento utilizada en CVS se basa en un innovador calefactor cerámico en forma de H, que cuenta con un sustrato microporoso cerámico con una pista de calentamiento metálica impresa.



Sistema de vapeo desechable (DVS)

Nuestro sistema DVS está diseñado "todo en uno" de forma ergonómica, tiene un tamaño de bolsillo y no requiere carga, limpieza ni recarga. A diferencia de nuestro sistema THS –que calienta tabaco real– estos cigarrillos electrónicos de un solo uso son dispositivos que funcionan por batería y vaporizan un líquido que contiene nicotina para crear un aerosol inhalable.



PRODUCTOS DE NICOTINA NO INHALABLE

En lugar de producir un aerosol que se inhala, estos productos se colocan debajo del labio para que la nicotina pueda absorberse a través de la boca. Entre nuestros productos no inhalables se incluyen los orales de tabaco y de nicotina.

BOLSAS ORALES SIN HUMO

Bolsas de nicotina

En la categoría de productos orales sin humo no se utiliza ningún dispositivo, ni calentamiento, ni inhalación de ningún aerosol. Se utiliza una bolsa parecida a las del té que contiene una cantidad de nicotina (pero no de tabaco), que se coloca entre la encía y el labio y se retira tras su uso. La nicotina se va extrayendo con la acción de la saliva, y se absorbe principalmente a través de las membranas mucosas de la boca, y de ahí pasa al flujo sanguíneo. Si se traga la saliva, parte de la nicotina puede llegar al tracto gastrointestinal.





3
NUESTRA CIENCIA

INNOVANDO NUESTRA CIENCIA



Más información
en pmiscience.com

Nuestra evaluación científica se basa en un enfoque colaborativo y en la experiencia en los campos de la química, la toxicología, la biología, la informática, la medicina y la percepción y el comportamiento. Nuestras prácticas están inspiradas en la industria farmacéutica y se ajustan al Borrador de la Guía de la FDA para solicitudes de Productos de Tabaco de Riesgo Modificado (2012).⁷

En esta sección

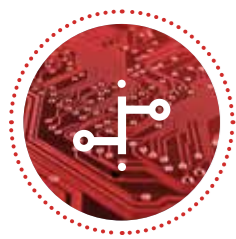
16 Nuestro enfoque científico

18 ¿Cómo realiza PMI sus evaluaciones científicas?



CAPÍTULO 3

NUESTRO ENFOQUE CIENTÍFICO



DESARROLLO DE PLATAFORMAS

La evaluación del potencial de reducción de riesgo de un producto sin humo depende de la calidad del diseño inicial del producto y de estrictos controles de fabricación para garantizar que el producto proporciona un aerosol uniforme.

Los productos están diseñados específicamente con el objetivo de eliminar o reducir los niveles de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs) encontrados en su aerosol en comparación con los encontrados en el humo de los cigarrillos.

En esta fase inicial de diseño de un producto, se comprueba que su diseño no suponga ningún riesgo adicional a los ya conocidos para los cigarrillos combustibles. Solo entonces podemos comenzar a realizar más investigaciones.



EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

La evaluación toxicológica tiene como objetivo confirmar si la menor formación de HPHCs conduce a una menor toxicidad y muestra su potencial de una reducción del riesgo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en modelos de laboratorio.

PMI realiza una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* sobre los productos sin humo, siguiendo las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), para determinar si los menores niveles de HPHCs tienen como resultado una menor toxicidad en comparación con el humo de cigarrillos.

Llevamos la evaluación toxicológica un paso más allá recurriendo a una nueva área científica conocida como toxicología de sistemas. La toxicología de sistemas ayuda a mostrar el potencial de un menor riesgo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en modelos de laboratorio.



EVALUACIÓN CLÍNICA

Los estudios clínicos son una piedra angular de nuestro programa de evaluación para demostrar el potencial de riesgo reducido de nuestros productos sin humo.

Sirven para determinar hasta qué punto los fumadores adultos considerarían el producto una alternativa aceptable a los cigarrillos.

Evalúan si la reducción en la formación de los HPHCs medida en el laboratorio resulta en la reducción en la exposición al HPHC en condiciones reales, cuando un fumador adulto cambia al producto.

Y también investigan si la sustitución de los cigarrillos por un producto sin humo tiene un efecto beneficioso en el perfil de salud del fumador, reduciendo el riesgo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en comparación con seguir fumando.

1

FARMACOCINÉTICA/
FARMACODINÁMICA

Medidas

- Comportamiento del fumador
- Absorción de nicotina
- Efectos subjetivos

2

EXPOSICIÓN REDUCIDA

Medidas

- Exposición a sustancias químicas nocivas

3

RESPUESTA A LA EXPOSICIÓN

Medidas

- Cambios en los parámetros bioquímicos de la sangre
- Salud funcional y síntomas



PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

Los estudios de percepción y comportamiento nos ayudan a evaluar la percepción de riesgo y patrones de uso de los productos sin humo entre diferentes grupos de consumidores adultos.

Para que los productos sin humo tengan un impacto global positivo en la salud pública, es importante que los utilicen los fumadores adultos, que quienes desean dejar el tabaco y la nicotina por completo no consideren estos productos y que los no fumadores no los utilicen.

Además, los fumadores deben entender que dejar de fumar es la mejor manera de reducir los riesgos para la salud relacionados con fumar y que estos productos son solo para fumadores que de cualquier modo seguirían fumando.



EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

La evaluación de nuestros productos sin humo continúa después de la entrada de los productos en el mercado.

La evaluación a largo plazo –que incluye estudios poscomercialización– confirmará si estos productos reducen el riesgo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón.

Combinamos diferentes enfoques –que incluyen supervisión de la seguridad, estudios clínicos y epidemiológicos– para obtener una información cada vez más clara sobre el potencial de reducción de riesgo de nuestros productos.

1

INFORMES DE SEGURIDAD

- Comentarios de los consumidores
- A través de la literatura científica

2

ESTUDIOS DE COHORTES

- Grupo definido de personas
- Seguimiento a lo largo del tiempo

3

ENCUESTAS TRANSVERSALES

- Grupos definidos de personas
- Instantáneas en tiempo



CAPÍTULO 3

¿CÓMO REALIZA PMI SUS EVALUACIONES CIENTÍFICAS?

PRINCIPIOS DE CALIDAD

En cada paso, se aplica el rigor científico para generar datos que puedan respaldar la afirmación de que los productos sin humo reducen la exposición a componentes nocivos y potencialmente nocivos y representan un menor riesgo de daños que seguir fumando.

Se ha concebido un Sistema de Gestión de la Calidad basado en el riesgo para los productos sin humo para coordinar y guiar las actividades que tienen por objetivo garantizar la calidad y la integridad del producto durante todo su ciclo de vida, desde la concepción hasta la comercialización.

GARANTIZAMOS LA CALIDAD Y LA INTEGRIDAD DEL PRODUCTO DURANTE EL CICLO COMPLETO DE VIDA, DESDE LA CONCEPCIÓN Y DURANTE TODO EL PROCESO DE COMERCIALIZACIÓN.



DESARROLLO DE PLATAFORMAS



DISEÑO Y CONTROL DEL PRODUCTO

Calidad desde el diseño (QbD)⁸

COMPOSICIÓN QUÍMICA DEL AEROSOL

BPL de la OCDE⁹; ISO¹⁰ 17025; ICH Q2 (R1)¹¹; ISO 3308^{*}, 3402, 4387^{*}, 8454, 10315:2013, 10362-1^{*}, 13110, 19290, 20768, 20778

CALIDAD DEL AIRE DE INTERIORES

ISO 17025; EN 15251¹²; ISO 15593, 18144, 18145, 16814, 16000-6, 11454

EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA



ESTUDIOS NO CLÍNICOS

Directrices de test de la OCDE; directrices de la ICH; directrices de la FDA; normativas nacionales aplicables; BPL; ISO 17025

EVALUACIÓN CLÍNICA



ESTUDIOS CLÍNICOS

Declaración de Helsinki de la WMA¹³; basado en las BPC de la ICH E6 (R2)¹⁴; normativa local aplicable

PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO



EVALUACIÓN DE LA PERCEPCIÓN Y EL COMPORTAMIENTO

Basado en GEP-DGEpi¹⁵; basado en la Guía de la FDA sobre TPPI; guía de la FDA sobre PRO¹⁶; normativa nacional aplicable; Declaración de Helsinki

EVALUACIÓN A LARGO PLAZO



ESTUDIOS OBSERVACIONALES

GEP de la IEA¹⁷; normativa nacional aplicable

* Con ligeras modificaciones necesarias para adaptarse a los productos sin humo.



PROFUNDI- ZANDO EN NUESTROS HALLAZGOS

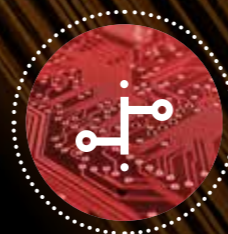
LA TOTALIDAD DE LA EVIDENCIA RECOPIADA HASTA EL MOMENTO DEMUESTRA QUE EL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO (THS) ES UNA MEJOR OPCIÓN PARA LOS FUMADORES ADULTOS QUE DE CUALQUIERA MANERA CONTINUARÍAN FUMANDO CIGARRILLOS, Y QUE CAMBIAR COMPLETAMENTE A THS PRESENTA UN MENOR RIESGO DE DAÑO QUE CONTINUAR FUMANDO.

ASPECTOS DESTACADOS



Más información
en [pmiscience.com](https://www.pmiscience.com)

En la siguiente sección profundizamos en muchos de nuestros principales hallazgos. Desde el descubrimiento fundamental de que no hay combustión en el sistema THS (versión 2.2) pasando por los hallazgos de impacto positivo en la salud de los fumadores hasta el patrón de uso del THS desde su lanzamiento.



DESARROLLO DE PLATAFORMAS

- 22 No hay combustión en THS
- 24 Reducción de las emisiones de sustancias químicas nocivas
- 28 Sin efectos adversos en la calidad general del aire de interiores



EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

- 30 Reducción de la toxicidad
- 32 Efectos sobre el riesgo de EPOC y ECV
- 33 Efectos sobre el riesgo de cáncer de pulmón
- 34 Menos manchas en los dientes



EVALUACIÓN CLÍNICA

- 35 Absorción de nicotina
- 36 Reducción de la exposición a sustancias químicas nocivas
- 38 Impacto positivo en la salud de los fumadores



PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

- 40 Intención de uso
- 41 Riesgo percibido del THS y comportamiento de cambio
- 42 Comportamiento de uso



EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

- 43 Modelo de impacto en la salud de la población
- 44 La mayoría de los usuarios de THS dejan de fumar cigarrillos y usan solo THS
- 45 Fumadores que han cambiado a productos de calentamiento de tabaco (HTPs) de PMI en todo el mundo



CAPÍTULO 4: DESARROLLO DE PLATAFORMAS

NO HAY COMBUSTIÓN EN EL THS

Décadas de investigación científica demuestran que la causa principal de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco son los altos niveles de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs) en el humo que se forma durante la combustión del tabaco.

Durante una calada de un cigarrillo, la temperatura aumenta a más de 800 °C en la punta¹⁸. La combustión del tabaco produce la formación de humo (que contiene altos niveles de HPHCs), calor y cenizas.

Hemos realizado numerosos estudios que demuestran la ausencia de combustión en el sistema THS, incluyendo mediciones de temperatura, estudios que demuestran ausencia de procesos exotérmicos netos y mediciones de componentes que representan marcadores típicos de combustión.¹⁹

NO SE PRODUCE COMBUSTIÓN DURANTE EL USO DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO.

Nuestros estudios también avalan que el aerosol del sistema THS no contiene las partículas sólidas que se producen cuando se quema el tabaco.²⁰ Además, puesto que la combustión requiere oxígeno, hemos probado el THS en una atmósfera sin oxígeno.

Los resultados demostraron que el oxígeno no desempeña un papel importante en la degradación termoquímica del tabaco del THS ni en la formación del aerosol. No se produce combustión durante el uso del THS.



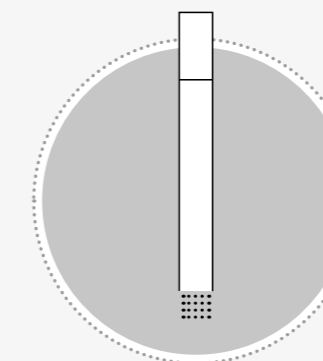
¿SABÍA QUE...?

El humo es el resultado de la combustión



Para que se produzca la combustión, tiene que haber tres elementos: un combustible para quemar, una fuente de oxígeno y una fuente de calor.

CIGARRILLOS



Durante la calada a un cigarrillo, la temperatura aumenta hasta más de 800 °C en la punta. La combustión del tabaco produce la formación de ceniza, calor y luz (energía) y humo.

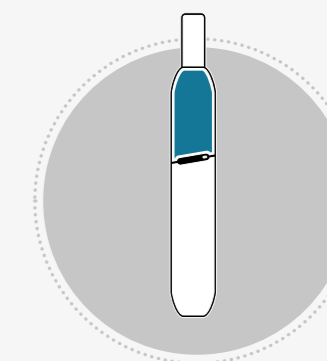
HUMO



CALOR, LUZ Y CENIZA

El humo contiene niveles altos de sustancias químicas nocivas, la mayoría de las cuales se forman durante la combustión.

CALENTAMIENTO DE TABACO



Los productos de calentamiento de tabaco no queman el tabaco y, por lo tanto, producen un aerosol que no es humo.



CAPÍTULO 4: DESARROLLO DE PLATAFORMAS CONTINUACIÓN

REDUCCIÓN DE LAS EMISIONES DE SUSTANCIAS QUÍMICAS NOCIVAS

Composición química del aerosol: Análisis focalizado

Medimos una serie de sustancias químicas nocivas en el aerosol del THS y las comparamos con los niveles encontrados en el humo de un cigarrillo de referencia estándar (3R4F). De media, se observó una reducción del 95 % en los niveles de estos HPHCs en el aerosol del THS.²¹

FIGURA 4

Reducción de las emisiones de HPHCs en el uso de THS. El nivel medio de HPHCs en el aerosol del THS se muestra con la barra roja y se compara con el nivel medio de HPHCs en el humo del cigarrillo de referencia 3R4F, marcado como 100 % en el gráfico.



* Reducción media en los niveles de una serie de sustancias químicas nocivas (excluida la nicotina) en comparación con el humo de un cigarrillo de referencia (3R4F). Según las listas de HPHCs de la FDA 18,²² IARC,²³ y OMS 9.²⁴

AL ELIMINAR LA COMBUSTIÓN, LOS NIVELES DE SUSTANCIAS QUÍMICAS NOCIVAS SE REDUCEN UNA MEDIA DEL 95 % EN EL AEROSOL DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DEL TABACO, EN COMPARACIÓN CON LOS NIVELES EN EL HUMO DEL CIGARRILLO.

Composición química del aerosol: Estudio analítico no focalizado

La exhaustiva caracterización química del aerosol del THS utilizando métodos de estudio analítico no focalizado reveló que había un total de 532 compuestos químicos (incluyendo agua, glicerina y nicotina, medidos con diferentes métodos) en concentraciones ≥ 100 ng/ unidad de calentamiento de tabaco.²⁵

La identidad del 80 % de todos los componentes químicos medidos con el análisis no focalizado –que representaban > 96 % de la masa total determinada– se confirmó con sustancias químicas de referencia adquiridas. Todos los componentes que se detectaron en el aerosol del THS de ≥ 100 ng/ unidad de calentamiento de tabaco se encontraron también en el humo del cigarrillo estándar de referencia 3R4F.

Solo una minoría de los compuestos del aerosol del THS estaba presente en concentraciones que excedían las medidas en el humo de cigarrillo.

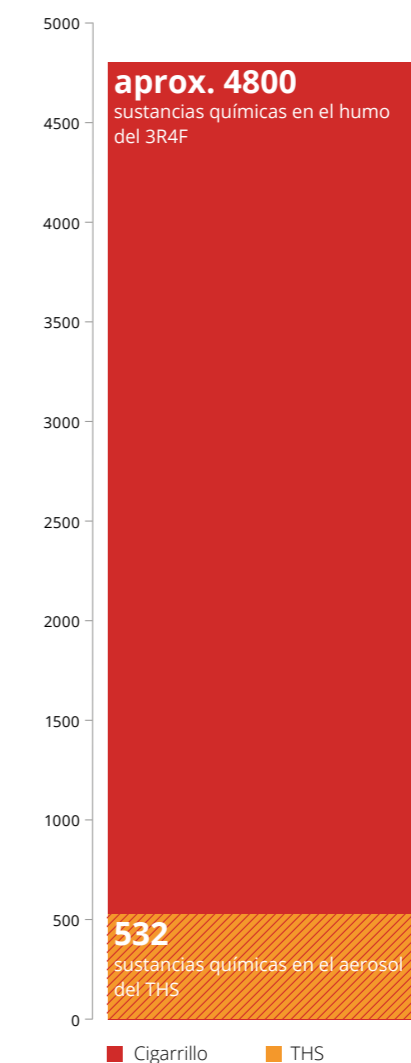
Para identificar cualquier peligro potencial nuevo que se presente por la exposición al aerosol del THS, también se realizó un análisis diferencial no focalizado, que solo buscaba sustancias químicas significativamente más concentradas en el aerosol del THS en comparación con el humo del cigarrillo.

Los compuestos que resultaron ser significativamente de nivel más alto en el aerosol del THS en comparación con el humo de cigarrillo –incluidos tres compuestos que eran exclusivos del aerosol del THS (todos con concentraciones < 100 ng/unidad de calentamiento de tabaco)– fueron sometidos a evaluación toxicológica. Posteriormente se destacó que cuatro compuestos eran de posible preocupación toxicológica.

Los niveles de estos cuatro compuestos eran muy bajos, y la FDA de EE. UU. concluyó que “aunque algunas de las sustancias químicas son genotóxicas o citotóxicas, están presentes en niveles muy bajos, y sus efectos potenciales se compensan con la disminución sustancial del número y niveles de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs) que se encuentran en la combustión de los cigarrillos (CC)”.²⁶

FIGURA 5

Este gráfico presenta los resultados de la caracterización no focalizada de la variedad regular de la unidad de calentamiento de tabaco del THS. Las 532 sustancias químicas presentes en el aerosol del THS también se encuentran en el humo del cigarrillo 3R4F (≥ 100 ng/unidad de calentamiento de tabaco).



Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se ha realizado una caracterización química tan exhaustiva y en profundidad de la composición del aerosol de un producto de calentamiento de tabaco. Este estudio representa muchos años de esfuerzo en el campo del desarrollo del método analítico y técnicas avanzadas de identificación estructural, que se han aplicado al aerosol del THS.



CAPÍTULO 4: DESARROLLO DE PLATAFORMAS CONTINUACIÓN



¿SABÍA QUE...?

La gente lleva mucho tiempo hablando de alquitrán en los cigarrillos, pero ¿qué es el “alquitrán”? Esta es una pregunta que se hace a menudo en la actualidad, y existen muchos mitos en torno al tema.

El alquitrán es el peso de los residuos sólidos y líquidos en el humo del cigarrillo, después de eliminar la nicotina y el agua. No es un producto químico añadido ni el material utilizado para asfaltar las carreteras, es simplemente una medida de peso. Entonces, ¿es útil la medición del alquitrán? Si solo tenemos en cuenta el peso, no, no lo es.

Fuera de contexto, el peso no da ninguna indicación del contenido de residuos ni del riesgo de daños, ya que se desconoce el nivel de sustancias tóxicas dentro de ese peso, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que: “Aunque diversos organismos incluyen el alquitrán en sus políticas reguladoras, no se encuentra en la lista de prioridades de sustancias tóxicas de las emisiones de humo de tabaco, ya que la composición del alquitrán varía cualitativa y cuantitativamente según el tipo de producto, lo cuál limita la posibilidad de realizar pruebas y mediciones con validez”.²⁷

Dicho de otro modo, la OMS afirma que “no es necesario medir el alquitrán, ya que no es una base sólida para la regulación y los niveles pueden generar confusión”.

Al considerar el riesgo de daño de un producto en relación con el alquitrán, es más importante fijarse en el contenido del residuo que en su peso. Cuando miramos el contenido del humo de cigarrillo, hay miles de sustancias químicas liberadas y, entre ellas, la FDA ha enumerado 93 agentes tóxicos conocidos. Es la presencia de estas sustancias químicas y la exposición a las mismas lo que influye en el desarrollo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, no la medida de alquitrán.



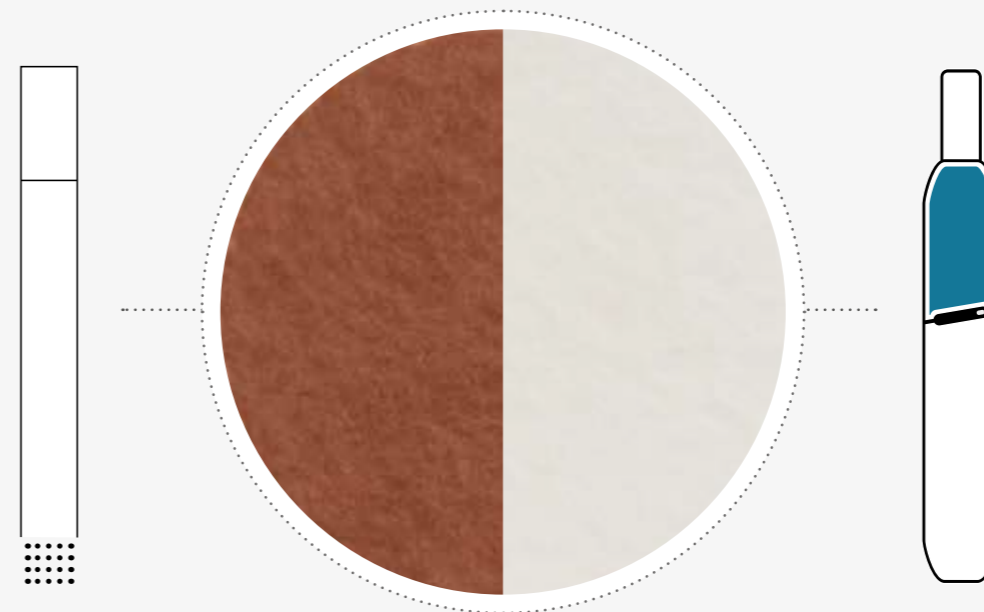
FIGURA 6

La imagen muestra la diferencia visual entre la materia particulada del humo del cigarrillo estándar de referencia (1R6F, izquierda) y la materia particulada del aerosol del THS (derecha) tras recogerla en filtros de fibra de vidrio Cambridge (1 unidad por producto, régimen de aerosol ISO 20778:2018).

CIGARRILLO

FILTROS DE FIBRA DE VIDRIO CAMBRIDGE

THS



NO ES NECESARIO MEDIR EL ALQUITRÁN, YA QUE NO ES UNA BASE SÓLIDA PARA LA REGULACIÓN, Y LOS NIVELES PUEDEN GENERAR CONFUSIÓN.

Organización Mundial de la Salud



CAPÍTULO 4: DESARROLLO DE PLATAFORMAS CONTINUACIÓN

SIN EFECTOS ADVERSOS EN LA CALIDAD GENERAL DEL AIRE DE INTERIORES

La medición de los marcadores de la calidad del aire de acuerdo con las directrices internacionales permite evaluar la calidad del aire de interiores.

Medimos 24 compuestos, entre los que se incluían carbonilos, nitrosaminas específicas del tabaco y compuestos orgánicos volátiles, en condiciones residenciales simuladas.

Cuando se utilizó el THS, los niveles de 21 de estos compuestos no aumentaron por encima de los niveles ya presentes en el ambiente de fondo en nuestra sala dedicada a medir la calidad del aire de interiores. Solo los niveles de nicotina, acetaldehído y glicerina fueron considerablemente más elevados que en el ambiente de fondo, aunque muy por debajo de los límites de exposición establecidos en las directrices de calidad del aire.^{28, 29, 30}



EL USO DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO EN INTERIORES DONDE SE RESPETAN LAS NORMAS DE VENTILACIÓN ADECUADA, NO AFECTA NEGATIVAMENTE A LA CALIDAD GENERAL DEL AIRE.



EL THS NO TIENE NINGÚN EFECTO ADVERSO EN LA CALIDAD GENERAL DEL AIRE DE INTERIORES (CAI)

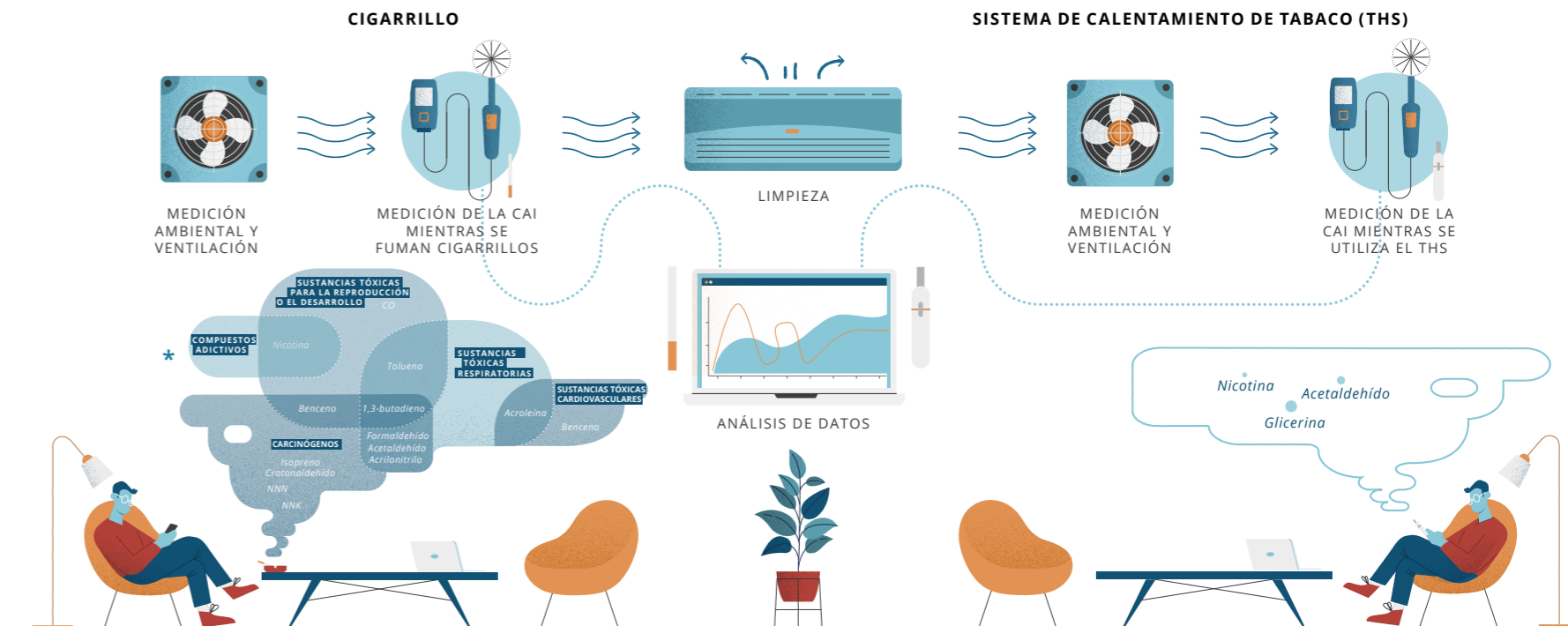
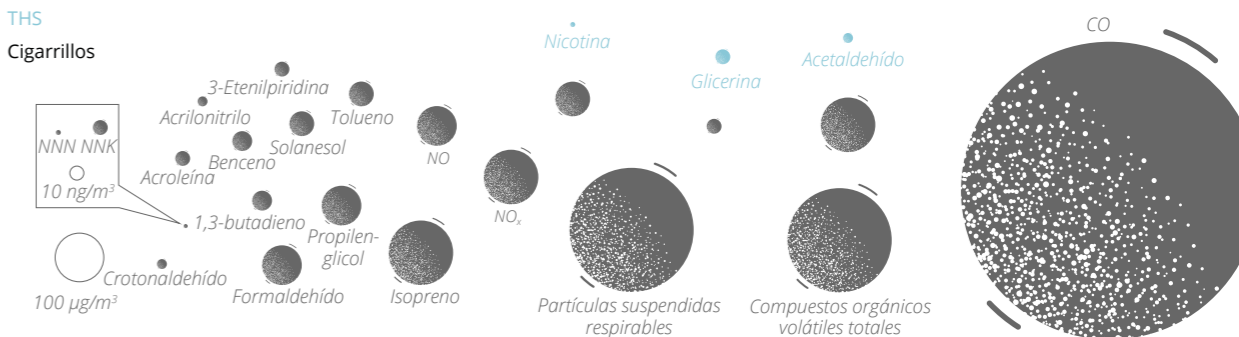


FIGURA 7

Al utilizar el THS en interiores, de los 24 compuestos medidos, solo la nicotina, el acetaldehído y la glicerina marcaron niveles superiores a los del ambiente de fondo, aunque muy por debajo de los límites de exposición establecidos en las directrices de calidad del aire de interiores. El uso del THS en interiores, donde se respetan las normas de ventilación adecuada, no afecta negativamente a la calidad general del aire.

● THS
● Cigarrillos



* La clasificación de las sustancias tóxicas se basó en la lista del Centro Internacional de Investigación sobre el Cáncer²³ y en la lista de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs) de la FDA.³¹ Además, también se midieron otros compuestos.



CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA

REDUCCIÓN DE LA TOXICIDAD

Realizamos una serie de estudios toxicológicos regulatorios para comparar la toxicidad del aerosol del THS con la del humo de un cigarrillo de referencia estándar (3R4F).

En nuestros laboratorios, observamos una reducción sustancial de la toxicidad del aerosol de THS en comparación con el humo del cigarrillo.²¹

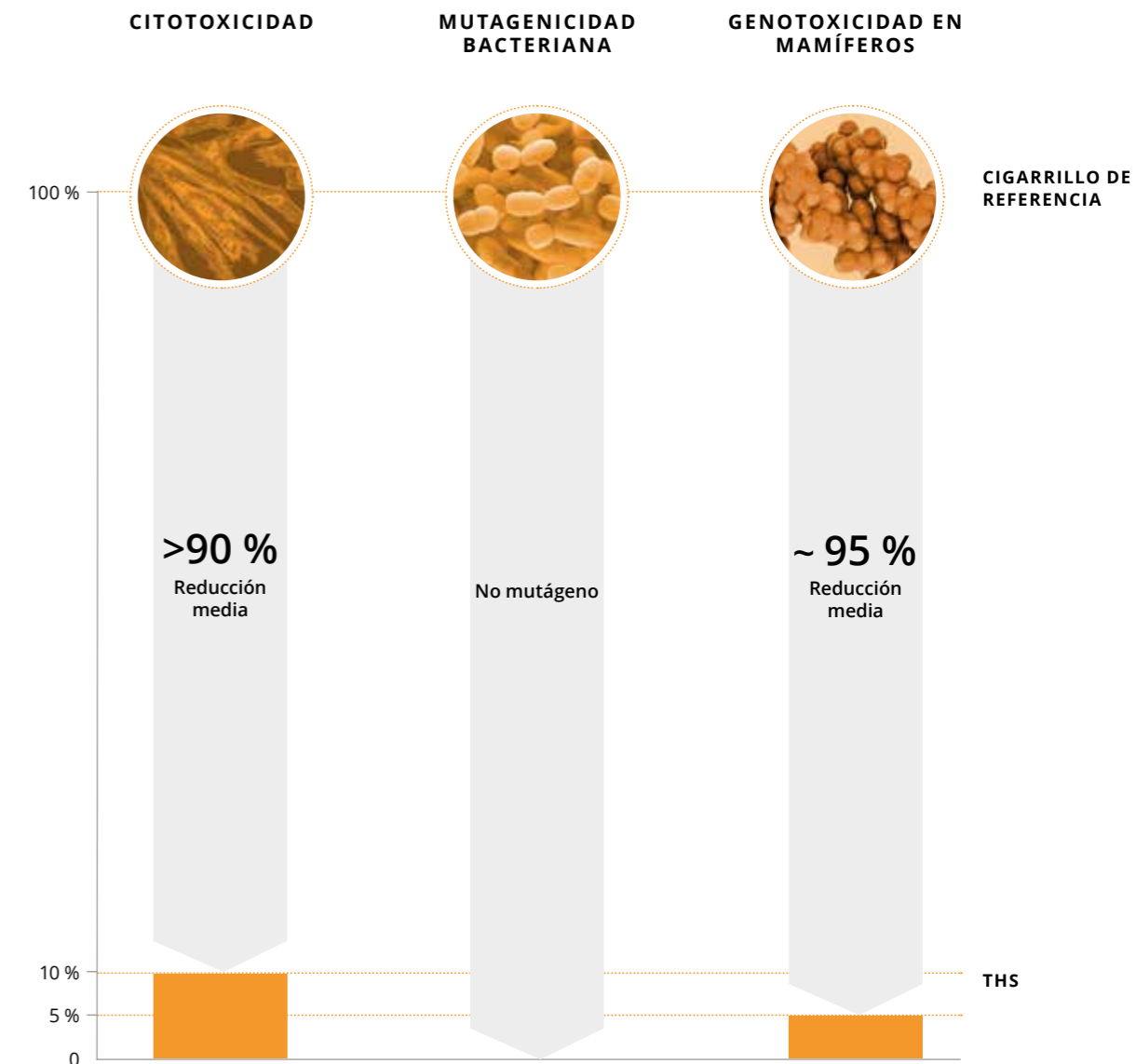


LOS ESTUDIOS MUESTRAN UNA REDUCCIÓN SUSTANCIAL DE LA TOXICIDAD DEL AEROSOL DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO EN COMPARACIÓN CON LA DEL HUMO DE CIGARRILLO.



FIGURA 8

El gráfico muestra nuestros hallazgos sobre la toxicidad relativa *in vitro* del aerosol del THS en comparación con el humo del cigarrillo de referencia 3R4F utilizando tres estudios *in vitro* (captación del rojo neutro, test de Ames y linfoma de ratón) utilizados habitualmente para evaluar la citotoxicidad y la genotoxicidad.





CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA CONTINUACIÓN

EFECTOS SOBRE EL RIESGO DE EPOC Y ECV

PMI llevó a cabo un estudio toxicológico de sistemas en un modelo animal (ratón *Apoe^{-/-}*) que desarrolla placas ateroscleróticas y enfisema al exponerse al humo de cigarrillo.

En este estudio se exponía a los ratones al humo de un cigarrillo estándar (3R4F) o al aerosol del THS durante 8 meses. En primer lugar, se expuso a un grupo de ratones durante dos meses al humo del 3R4F, y después de forma aleatoria al aerosol del THS (sustitución) o al aire puro (dejar de fumar). El cambio al aerosol del THS tras dos meses de humo de cigarrillo causó una reducción en los mecanismos biológicos y en los indicadores de enfermedad asociados a EPOC y a ECV, de modo similar a dejar de fumar.³²

FIGURA 9

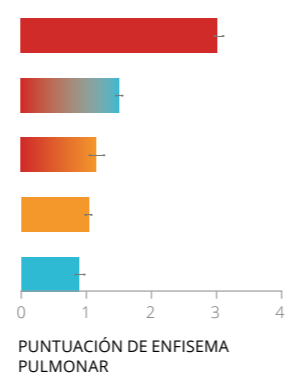
Los gráficos muestran los resultados para los indicadores de EPOC y ECV en un estudio con ratones a los que se les cambiaron de hábitos. El enfisema pulmonar (A) y el volumen de placa aterosclerótica (B) se midieron en ratones *Apoe^{-/-}* que estuvieron expuestos durante 8 meses al humo del 3R4F o al aerosol THS. Se expuso durante dos meses a un grupo de ratones al humo del 3R4F y después al aerosol del THS o al aire puro. Aquí también se muestra el control de aire puro. Las puntuaciones de enfisema pulmonar se evaluaron mediante histopatología tras 8 meses de exposición y los volúmenes de las placas ateroscleróticas se midieron por micro-TC tras 7 meses de exposición.

MENOR RIESGO DE EPOC Y ECV

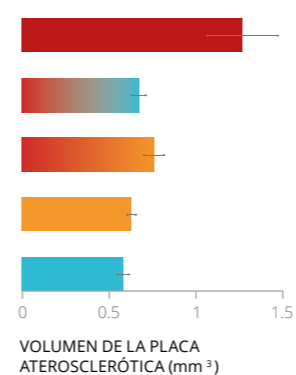
TIEMPO DE EXPOSICIÓN



(A) EPOC



(B) ECV



EN MODELOS DE LABORATORIO, EL CAMBIO AL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO REDUJO EL IMPACTO EN LOS MECANISMOS BIOLÓGICOS Y EN LOS INDICADORES DE ENFERMEDAD ASOCIADOS CON LA EPOC Y LA ECV EN COMPARACIÓN CON SEGUIR FUMANDO.

EFECTOS SOBRE EL RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN

Se realizó un estudio comparando los efectos cancerígenos del aerosol del THS con los del humo del cigarrillo 3R4F a lo largo de la vida (18 meses) de ratones A/J.

Los ratones A/J desarrollan tumores de forma espontánea en los pulmones, pero se producen con más frecuencia y el número es mayor en ratones expuestos al humo del cigarrillo. En este estudio, el número de ratones que desarrollaron tumores (incidencia) y el número de tumores por animal (multiplicidad) fueron significativamente menores en ratones expuestos al aerosol del THS que en aquellos expuestos al humo del cigarrillo. La incidencia y la multiplicidad fueron similares en los ratones expuestos al aire puro y en los expuestos al aerosol del THS.^{33, 34}

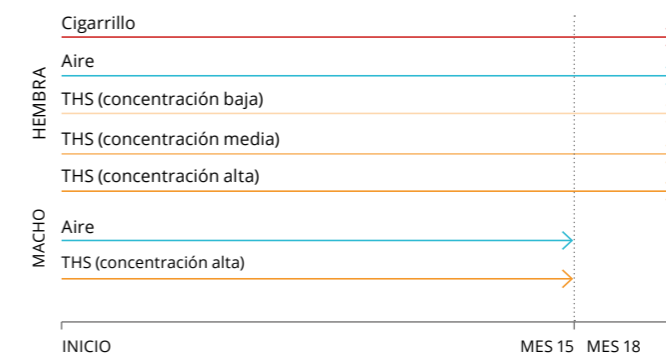
FIGURA 10

Respecto al indicador de cáncer de pulmón, los gráficos muestran los resultados sobre la incidencia combinada de adenoma y/o adenocarcinoma pulmonar (A) y la multiplicidad (B) de un estudio de carcinogenicidad en ratones A/J expuestos al humo del cigarrillo 3R4F o al aerosol del THS durante un máximo de 18 meses. El análisis genético confirma las similitudes entre los tumores desarrollados espontáneamente y los desarrollados en los animales expuestos al aerosol del THS.

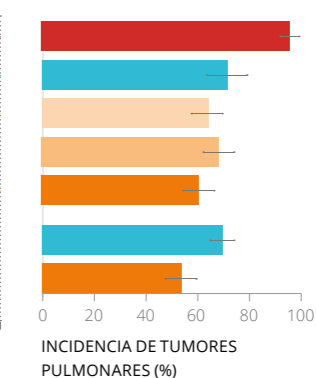
A DIFERENCIA DEL HUMO DE CIGARRILLO, EL AEROSOL DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO NO RESULTA EN UN AUMENTO DE LA INCIDENCIA Y MULTIPLICIDAD DE TUMORES PULMONARES EN UN MODELO CON RATONES.

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN

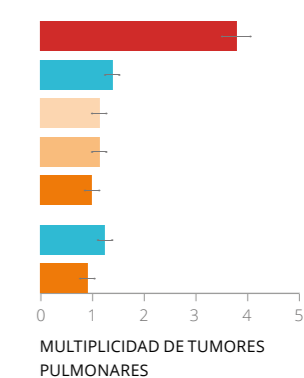
TIEMPO DE EXPOSICIÓN



(A) INCIDENCIA



(B) MULTIPLICIDAD



CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA CONTINUACIÓN

MENOS MANCHAS EN LOS DIENTES

Nuestros estudios sobre la dentadura humana demuestran los efectos reducidos en la decoloración con el aerosol del THS en comparación con el humo de un cigarrillo 3R4F.

Los dientes con caries rellenados con resinas dentales fueron expuestos a humo de cigarrillo o al aerosol del THS durante cuatro días a la semana, seguidos de cepillado e incubación. Tras tres semanas de exposición, el humo del cigarrillo produjo un cambio de color general mayor en comparación con la exposición al aerosol del THS. La exposición al humo de cigarrillo también provocó diferencias entre el diente y las resinas dentales, mientras que la exposición al aerosol del THS no.³⁵



Los colores representados en esta figura son solo orientativos.

FIGURA 11

Tras tres semanas, el aerosol del THS no provocó decoloración visible en los dientes ni diferencia de color entre los dientes y las resinas dentales, a diferencia del humo del cigarrillo.

EL AEROSOL DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO DECOLORA SIGNIFICATIVAMENTE MENOS LOS DIENTES QUE EL HUMO DEL CIGARRILLO.



CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN CLÍNICA

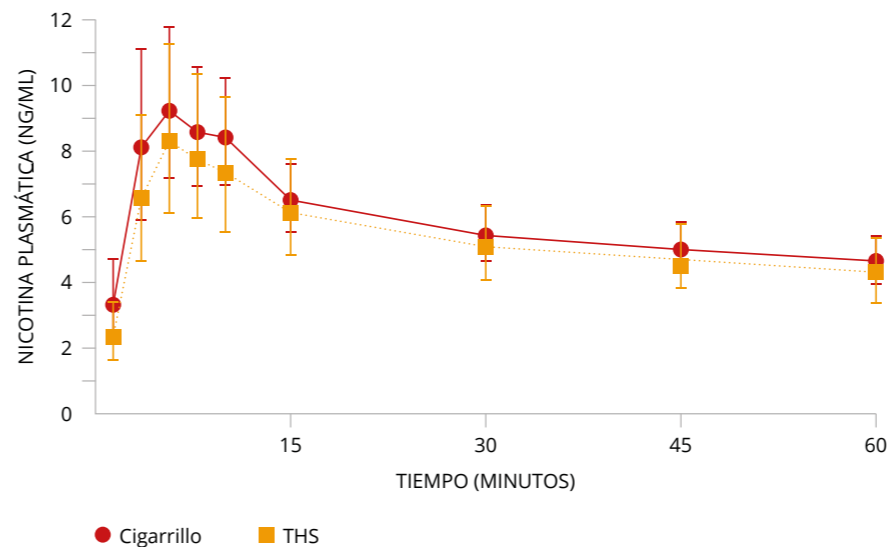
ABSORCIÓN DE NICOTINA

Los estudios clínicos farmacocinéticos y farmacodinámicos han revelado que el nivel de nicotina –y el tiempo hasta el pico de concentración máxima en sangre– son comparables para los fumadores y para los sujetos que se cambiaron al THS.

Además, las puntuaciones de la “urgencia para fumar” fueron similares entre los fumadores y los que se cambiaron. Esto sugiere que quienes cambian al THS no sienten la necesidad de utilizar el THS con mayor frecuencia que la que sienten los fumadores en encender otro cigarrillo, y que además el THS les parece aceptable y satisfactorio.³⁶

FIGURA 12

Concentración plasmática de nicotina durante 60 minutos con un cigarrillo y con el THS.



¿SABÍA QUE...?

La nicotina está presente de forma natural en la planta del tabaco y en niveles significativamente menores en algunas otras variedades de plantas. Cuando se quema el tabaco, la nicotina se transfiere al humo.

La nicotina puede ser muy tóxica cuando se ingiere o se absorbe a niveles muy superiores a los que los consumidores están expuestos cuando usan tabaco o productos que contienen nicotina, y puede aumentar el ritmo cardíaco y la presión arterial de una persona.

Cuando se inhala el humo del tabaco, la nicotina se absorbe a través de los pulmones hacia el torrente sanguíneo y llega al cerebro en aproximadamente 10-20 segundos. Allí, la nicotina se une a moléculas receptoras específicas, imitando la acción de una sustancia química cerebral natural, la acetilcolina. A su vez, estos receptores activados influyen en el “centro de placer” del cerebro, lo cual puede explicar los efectos placenteros subjetivos asociados con fumar, pero también se relaciona con el potencial de dependencia.

La nicotina también afecta a otras partes del cuerpo, como el corazón y los vasos sanguíneos. Los efectos psicológicos de la nicotina en el cerebro y en el cuerpo son de duración limitada y reversibles.

“Son principalmente las toxinas y los carcinógenos del humo del tabaco –y no la nicotina– lo que provoca enfermedad y la muerte”.

U.K. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).³⁷

La nicotina empleada en productos farmacéuticos (terapias de reemplazo de la nicotina, NRT) y en cigarrillos electrónicos suele extraerse del tabaco. Es posible producir nicotina sintética, pero el proceso es costoso. Determinadas personas no deberían utilizar productos que contengan nicotina. Los menores de edad no deberían usar ni tener acceso a productos que contengan tabaco o nicotina. Los productos con nicotina no deben ser utilizados por personas que no consumen nicotina.

Los productos con nicotina tampoco deben utilizarse durante el embarazo ni la lactancia. Las personas que padezcan o corran riesgo de padecer enfermedades cardíacas –como diabéticos, epilépticos o que sufran convulsiones– no deberían utilizar productos que contengan nicotina. Los expertos –incluido el U.S. Surgeon General de EE. UU. y el Real Colegio de Médicos del Reino Unido– coinciden en que la nicotina, aunque sea adictiva, no es la principal causa de enfermedades relacionadas con fumar.

Las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco –como el cáncer de pulmón, las enfermedades cardiovasculares y el enfisema– están causadas principalmente por la inhalación de compuestos nocivos que se forman en gran medida cuando se quema el tabaco, no por la nicotina en sí misma.





CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN CLÍNICA CONTINUACIÓN

REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS QUÍMICAS NOCIVAS

En nuestros estudios clínicos de exposición reducida de 5 y de 90 días, medimos los biomarcadores de la sangre y de la orina que representan la exposición a sustancias químicas nocivas seleccionadas.

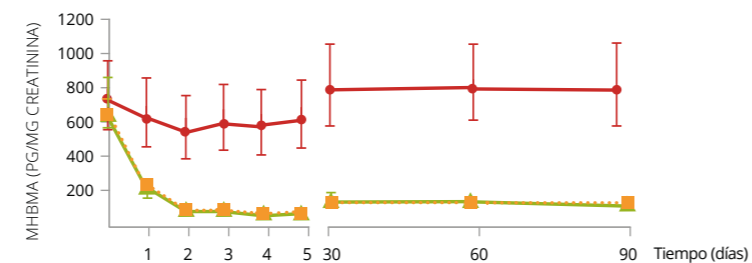
Descubrimos que los niveles de 15 biomarcadores de exposición en los participantes que cambiaron completamente al THS eran comparables a los de aquellos que dejaron de fumar durante el estudio. En ambos casos, los niveles se mantuvieron significativamente por debajo de los observados en los sujetos que siguieron fumando durante el estudio.^{38,39}

LOS FUMADORES QUE CAMBIARON TOTALMENTE AL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO ESTABAN EXPUESTOS A NIVELES SIGNIFICATIVAMENTE MÁS BAJOS DE SUSTANCIAS QUÍMICAS NOCIVAS, EN COMPARACIÓN CON QUIENES SEGUÍAN FUMANDO DURANTE EL ESTUDIO.

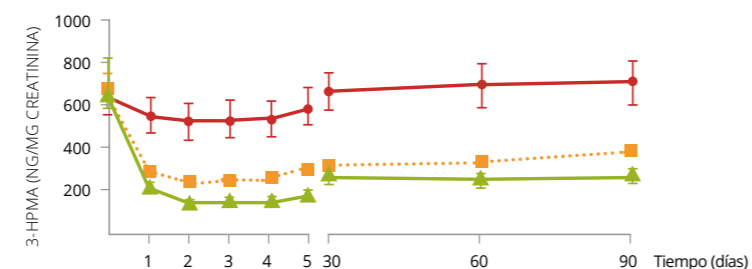
FIGURA 13

Efectos del cambio al THS o de la abstinencia de fumar en los biomarcadores de los niveles de exposición para cuatro HPHCs seleccionados. Examinamos un total de 15 biomarcadores, y todos ellos mostraron la misma tendencia. El mismo tipo de estudio realizado en EE. UU. (NCT01989156) obtuvo resultados comparables.

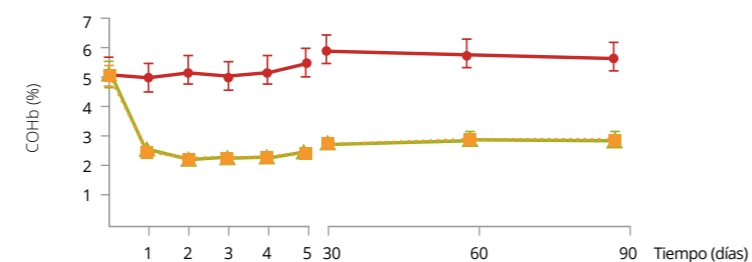
1,3-BUTADIENO*



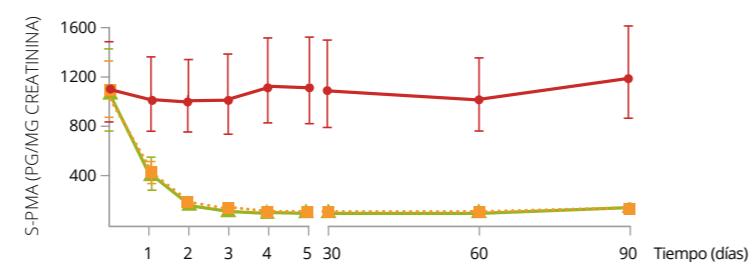
ACROLEÍNA*



MONÓXIDO DE CARBONO*



BENCENO*



● Cigarrillo ▲ Dejar de fumar ■ THS * Niveles de biomarcadores detectados (estudio de 3 meses en Japón).

¿SABÍA QUE...?

FIGURA 14

En la lista establecida por la FDA de los EE. UU. de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs):³¹

1,3-BUTADIENO
está clasificado como carcinógeno, tóxico respiratorio y tóxico para la reproducción o el desarrollo.



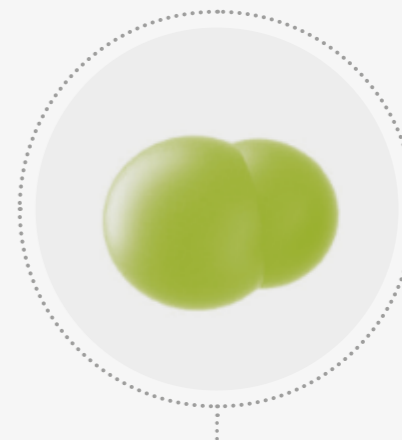
El ácido monohidroxibutenil mercaptúrico (MHBMA) es un biomarcador de la exposición al 1,3-butadieno.

ACROLEÍNA
se clasifica como tóxico respiratorio y cardiovascular.



El ácido 3-Hidroxipropilmercaptúrico (3-HPMA) es un biomarcador de la exposición a la acroleína.

MONÓXIDO DE CARBONO
se clasifica como tóxico para la reproducción o el desarrollo.



La carboxihemoglobina (COHb) es un biomarcador de la exposición al monóxido de carbono.

BENCENO
está clasificado como carcinógeno, tóxico cardiovascular y tóxico para la reproducción o el desarrollo.



El ácido S-fenilmercaptúrico (S-PMA) es un biomarcador de exposición al benceno.

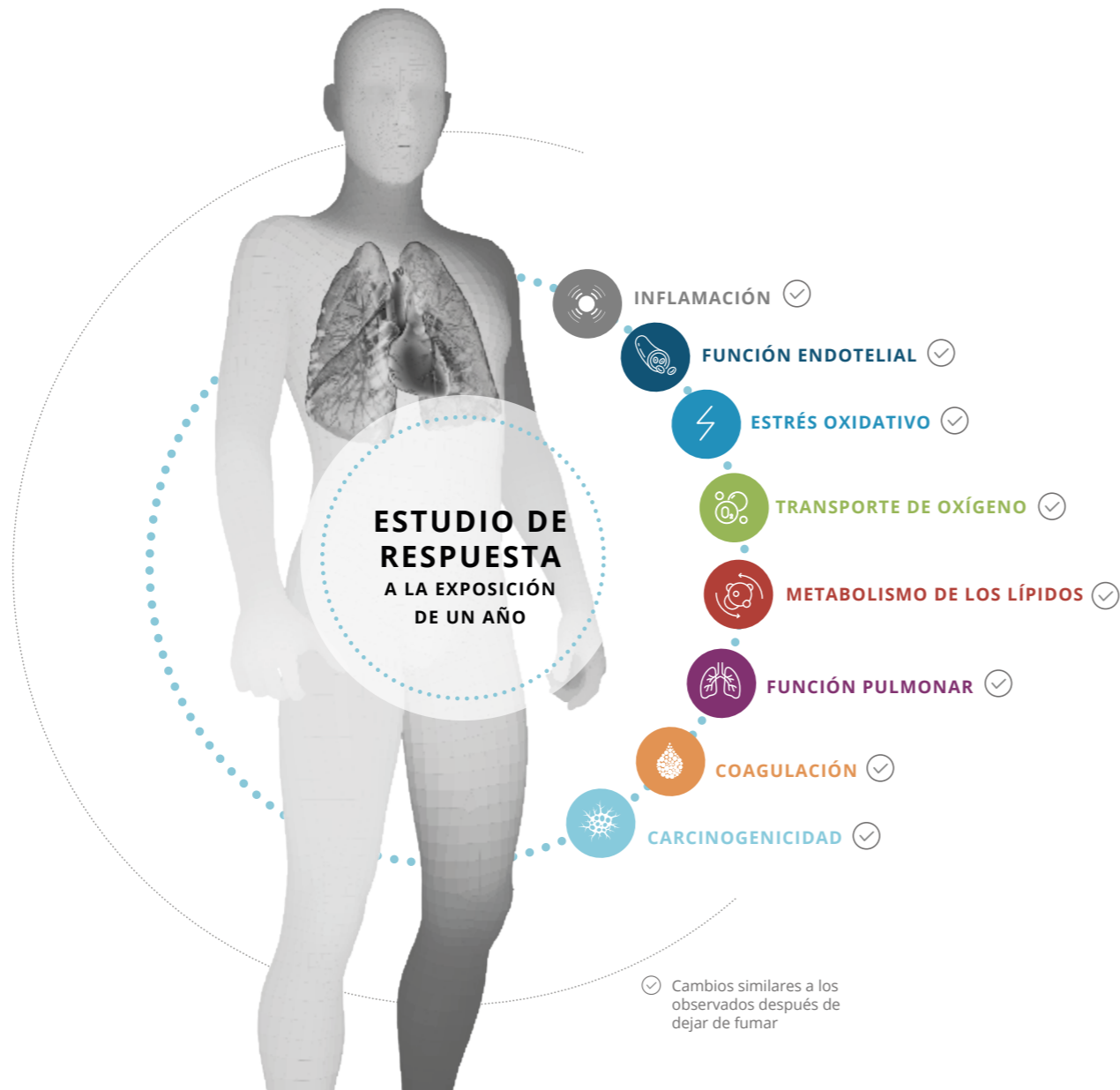


CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN CLÍNICA CONTINUACIÓN

IMPACTO POSITIVO EN LA SALUD DE LOS FUMADORES

Durante un año realizamos un estudio de respuesta a la exposición que consistió en un estudio de seis meses seguido de un estudio de seis meses de extensión. Se midieron ocho Biomarcadores de Potencial Daño (Biomarkers of Potential Harm, BoPH) que cubrían diferentes vías fisiológicas alteradas por el consumo de tabaco con el objetivo de demostrar cambios favorables en los ocho BoPH (observación al dejar de fumar) al sustituir el fumar por el THS, en comparación con continuar fumando cigarrillos. Para comparar el efecto de cambiar al THS con el de dejar de fumar, llevamos a cabo durante un año un estudio paralelo de cesación evaluando el mismo conjunto de ocho BoPH básicos.

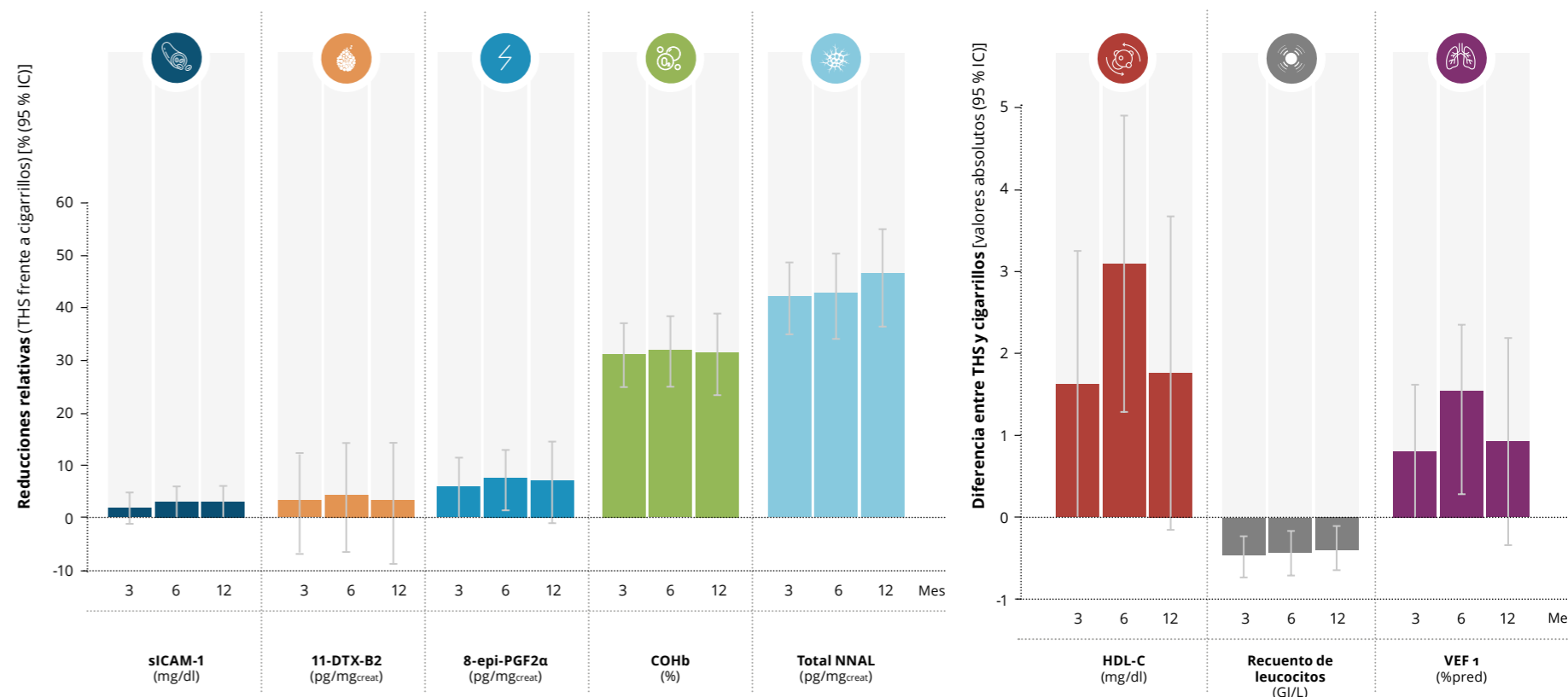
Nuestros estudios demostraron que los fumadores que sustituyeron los cigarrillos por THS durante 12 meses mostraban cambios favorables en los ocho BoPH, en el mismo sentido que los que dejaron de fumar. Encontramos que en los usuarios predominantes del THS, cuanto menor era el consumo concomitante de cigarrillos, mayores eran los efectos favorables sobre los BoPH. Además, si se excluía el mayor consumo de cigarrillos en los usuarios de THS se obtenía que la respuesta favorable al uso del THS era de más del 67 % en comparación con la respuesta de quienes dejaban de fumar en siete de los ocho BoPH.^{40,41,42}



LOS RESULTADOS CLÍNICOS OFRECEN EVIDENCIA SOBRE EL POTENCIAL DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR ECV, EPOC Y CÁNCER EN COMPARACIÓN CON QUIENES CONTINUABAN FUMANDO CIGARRILLOS.

FIGURA 15

Cambios en los BoPH (biomarcadores de daño potencial) relacionados con las enfermedades asociadas al consumo de tabaco al cambiar al THS.





CAPÍTULO 4: PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

INTENCIÓN DE USO

Hicimos estudios de percepción y comportamiento para investigar el efecto de introducir productos sin humo en:

1. Comportamiento de uso de tabaco entre fumadores adultos
2. Inicio del consumo de tabaco entre no fumadores adultos (es decir, exfumadores y personas que no han fumado nunca)
3. Comprensión por parte del consumidor de los mensajes del producto y percepción de los riesgos

Nuestros estudios de percepción y comportamiento previos a la comercialización llevados de cabo en EE. UU. mostraron que una parte sustancial de los fumadores adultos actuales (hasta el 39 %) expresaron intención de usar el THS. Al mismo tiempo, nuestros estudios de comportamiento y percepción mostraron que un bajo porcentaje de no fumadores expresaron la intención de usar THS (antiguos fumadores adultos \leq 6,4 %, personas adultas que nunca han fumado y mayores de edad hasta 25 años que nunca han fumado \leq 1,1 %).

Además, también realizamos estudios sobre el THS con adultos no consumidores de tabaco ni de productos con nicotina (TNP) en diversos países entre 2020 y 2021. Los resultados de estos estudios muestran también una intención muy baja de usar el THS entre antiguos usuarios adultos de TNP y entre adultos que nunca han usado TNP.

Nuestros estudios también mostraron que los fumadores adultos entienden correctamente que el cambio a THS presenta menos riesgo de daño que el consumo continuado de cigarrillos, sin estar totalmente exentos de riesgo. Nuestros datos también mostraron un bajo impacto de los materiales de comunicación del THS sobre la intención de abandonar totalmente el tabaco entre fumadores adultos con la intención de dejar de fumar.

NUESTROS ESTUDIOS DE PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO DEMOSTRARON QUE LOS FUMADORES ENTIENDEN CORRECTAMENTE QUE CAMBIAR AL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO PRESENTA MENOS RIESGO DE DAÑOS QUE CONTINUAR FUMANDO CIGARRILLOS.



RIESGO PERCIBIDO DEL THS Y COMPORTAMIENTO DE CAMBIO

Para entender si comunicar información relacionada con el riesgo a consumidores adultos puede ayudarles a cambiar totalmente a THS, realizamos un estudio en cuatro países cultural y socioeconómicamente diversos: Japón, Italia, Alemania y Rusia.

Examinamos el impacto de las percepciones relacionadas con el riesgo del THS sobre el comportamiento de los fumadores y su impacto en el uso exclusivo y mantenido a lo largo del tiempo, destacando la importancia de la información objetiva y no engañosa del producto capaz de permitir la toma de decisiones informadas.

Este estudio empleó una encuesta longitudinal a gran escala en la que participaron usuarios de THS.⁴³ Los participantes completaron cuestionarios que evaluaron sus percepciones y patrones de uso del THS durante un periodo de 48 semanas. Los resultados mostraron que las personas que citaron como motivos para usar THS su percepción de que este generaba menos sustancias químicas dañinas o que reducía el riesgo de daños tenían más probabilidades de cambiar exclusivamente a THS y lo hicieron más rápidamente que el resto de personas.

La información real y precisa sobre los perfiles de riesgo reducido de los productos sin humo es esencial para empoderar a los fumadores adultos para que tomen decisiones informadas y puede ayudarles a dejar los cigarrillos (que es la forma más perjudicial de consumir nicotina). Los resultados del estudio también podrían ser de interés para los expertos en políticas y los responsables de la toma de decisiones a la hora de dar forma al marco normativo del tabaco.

- Otro uso de productos de tabaco (TP)
- Doble uso (THS+CC / THS+CC+otros HTPs / CC+otros HTPs)
- Uso exclusivo (100 %) de CC
- Uso exclusivo de HTP (otros HTPs+<100 % THS)
- Uso exclusivo (100 %) de THS

Abreviaturas:
CC: combustión de cigarrillos fabricados y enrollados a mano.
HTP: producto de calentamiento de tabaco.
Consumo de otros productos de tabaco (TP): participantes sin consumo de productos de tabaco en los últimos 7 días y/o sin intención de consumir productos de tabaco en el futuro.

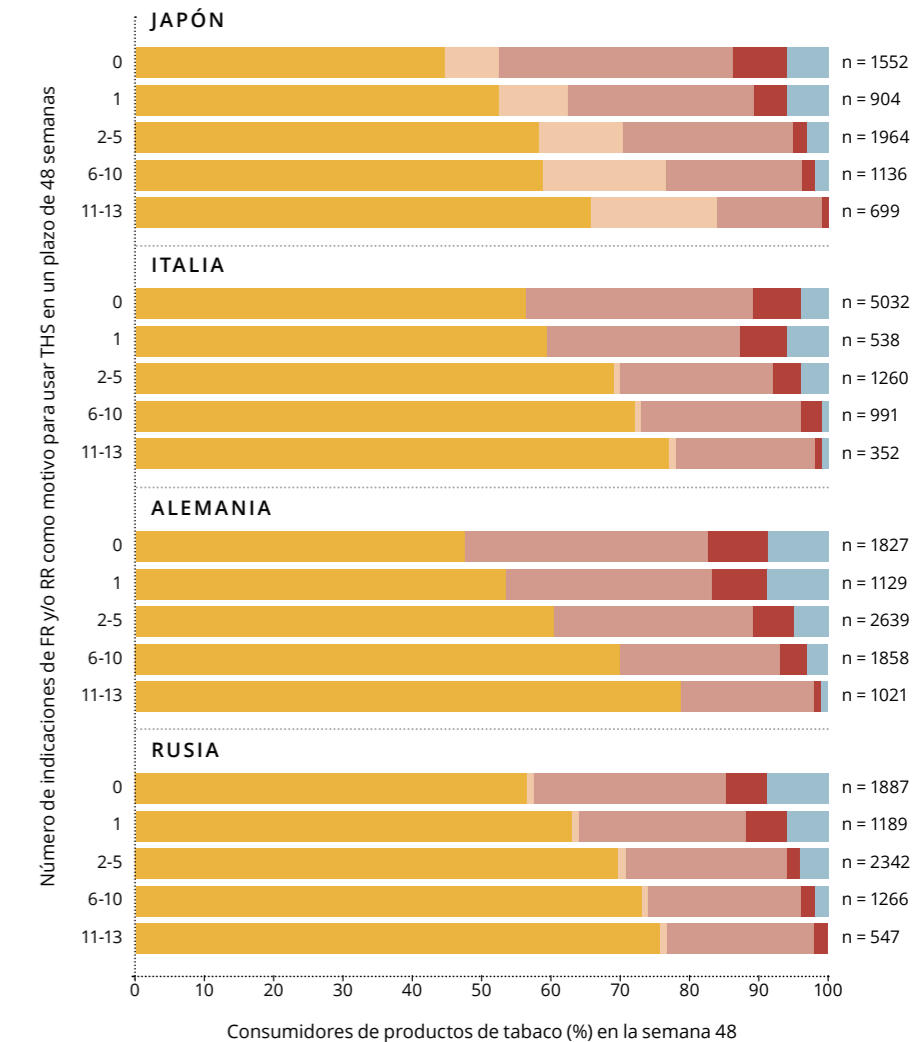


FIGURA 16

Esta figura muestra los patrones de consumo de productos de tabaco en la semana 48 del estudio, separados por país y el número de veces que los participantes seleccionaron como causa la formación reducida (FR) de sustancias tóxicas o el riesgo reducido (RR). FR: formación reducida de sustancias químicas dañinas percibida. RR: reducción del riesgo de daño percibida.



CAPÍTULO 4: PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

COMPORTAMIENTO DE USO

Nuestro estudio previo a la comercialización sobre la percepción de uso real y de comportamiento, llevado a cabo en los EE. UU. pretendía medir el efecto del THS sobre el comportamiento de uso del tabaco entre fumadores adultos de cigarrillos.

Este estudio de uso real observacional de seis semanas mostró que el 15 % de los fumadores sustituyeron los cigarrillos por el uso predominante o exclusivo del THS.⁴⁴ Los resultados del estudio también mostraron que la disponibilidad del THS no produjo un incremento del consumo total de productos de tabaco (THS y cigarrillos).

Los resultados del estudio de uso real de EE. UU. estaban en línea con estudios previos a la comercialización similares llevados a cabo en Alemania, Italia, Corea del Sur, Japón y Suiza, que mostraron que entre el 10 % y el 37 % de los fumadores cambiaron de cigarrillos a un uso exclusivo o predominante de THS.⁴⁵ Hemos realizado estudios posteriores a la comercialización del THS (bajo la marca IQOS) y los resultados muestran que estos estudios de uso real previos a la comercialización predijeron correctamente el comportamiento de uso futuro del THS.

PMI continuará realizando estudios de percepción y comportamiento como parte del programa general de evaluación científica de PMI para los productos sin humo de PMI.

NUESTROS ESTUDIOS DE PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO DEL USO MOSTRARON QUE ERA PROBABLE QUE UNA PROPORCIÓN CONSIDERABLE DE FUMADORES CAMBIARA DE CIGARRILLOS AL USO EXCLUSIVO O PREDOMINANTE DEL SISTEMA DE CALENTAMIENTO DE TABACO.



CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

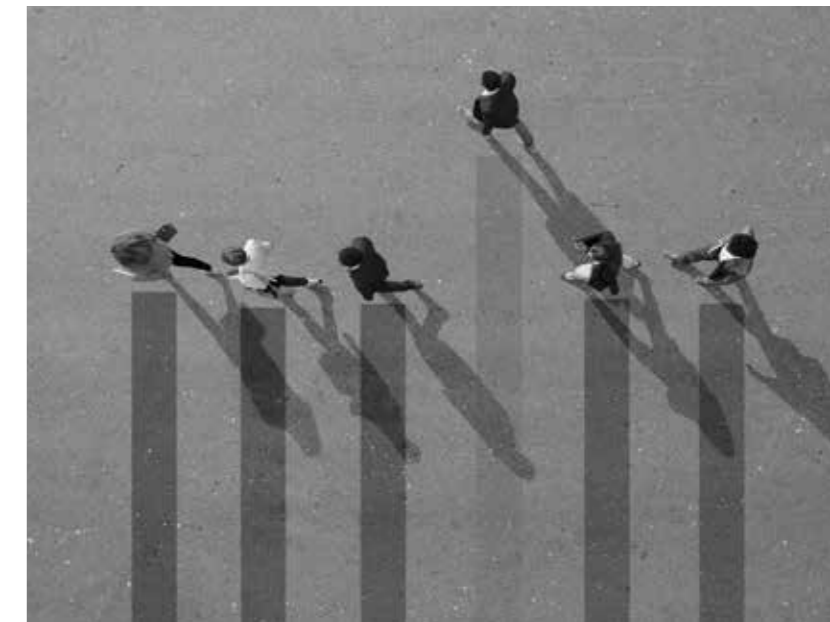
MODELO DE IMPACTO EN LA SALUD DE LA POBLACIÓN

En PMI, desarrollamos un modelo epidemiológico basado en simulaciones matemáticas utilizando datos disponibles públicamente –el modelo de impacto en la salud de la población (PHIM)– con el objetivo de estimar, en ausencia de datos epidemiológicos, los posibles efectos en la salud pública de toda la población de introducir un producto sin humo.

Nuestros investigadores utilizan el PHIM para analizar los riesgos relativos y absolutos de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco en diferentes grupos, incluidas personas que nunca han fumado, fumadores actuales, exfumadores y aquellos que se cambiaron a productos sin humo. Al incorporar opciones individuales, factores demográficos y diversas fuentes de datos, nuestro modelo proporciona estimaciones del impacto en la mortalidad y los posibles años de vida ganados al introducir productos sin humo.

Completamos varios estudios utilizando nuestro PHIM en varios países, entre ellos Japón.⁴⁶ En un estudio de Japón, el modelo estimó que la introducción de un producto de calentamiento de tabaco hipotético podría prevenir entre 65 000 y 87 000 muertes en Japón en 20 años, que es el 24-32 % de las muertes evitables atribuidas al consumo de tabaco, estimadas en 270 000. El modelo estimó que se ganarían unos 12,5 años de esperanza de vida para los fumadores que se cambiaran al producto de calentamiento de tabaco. Estas simulaciones parecen sugerir que la introducción de un producto sin humo según se modela en Japón tiene la posibilidad de reducir sustancialmente las muertes relacionadas con el consumo de tabaco.

Los estudios PHIM tienen varias limitaciones, pero al perfeccionar y mejorar continuamente nuestro modelo, el objetivo es proporcionar a los legisladores y a las autoridades de salud pública información valiosa que pueda tenerse en cuenta durante el proceso de toma de decisiones con respecto a la regulación de los productos sin humo.





CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN A LARGO PLAZO CONTINUACIÓN

LA MAYORÍA DE LOS USUARIOS DE THS DEJAN DE FUMAR CIGARRILLOS Y USAN SOLO THS



Como parte de nuestra evaluación continua a largo plazo, llevamos a cabo encuestas transversales poscomercialización en una muestra representativa de la población adulta en Japón^{47,48}, Italia y Alemania, para controlar la prevalencia de uso del THS tras su comercialización.

Estos estudios muestran que la prevalencia total de consumo de tabaco o productos que contienen nicotina (TNP) en Japón, Italia y Alemania es, en general, estable a lo largo del tiempo, con una mayor prevalencia total de uso de TNP en Italia y Alemania en comparación con Japón. Estos estudios también muestran una creciente prevalencia del uso del THS entre los usuarios de TNP a lo largo del tiempo, con una mayor prevalencia del uso del THS en Japón (2019: 18,4 %) en comparación con Italia (2019: 4,1 %) y Alemania (2019: 1,2 %).

Además, estos estudios muestran que más de la mitad de los usuarios del THS ya no fuman cigarrillos y utilizan THS exclusivamente. Este cambio hacia el uso de productos sin humo sugiere que los productos sin humo, como el THS, son alternativas aceptables al consumo de cigarrillos.

Nuestras encuestas transversales posteriores a la comercialización también muestran una iniciación de TNP muy baja o no existente con el THS entre personas que nunca han usado TNP (<0,1 %). Más del 99 % de los consumidores actuales del THS tienen antecedentes de consumo de TNP antes de cambiar al THS, y solo del 1 % al 2 % de los consumidores actuales del THS recayeron o reiniciaron el consumo de tabaco junto con el THS.

A nivel poblacional, según los resultados de nuestras encuestas transversales posteriores a la comercialización, la comercialización del THS parece estar en línea con los principios de reducción del daño provocado por el tabaco.

PMI continuará realizando estudios poscomercialización como parte del programa general de evaluación científica de PMI para los productos sin humo de PMI.

MÁS DEL 99 % DE LOS USUARIOS ACTUALES DEL THS TIENEN HISTORIAL DE USO DE TNP ANTES DE CAMBIAR AL THS.

SOLO ENTRE EL 1 % Y EL 2 % DE LOS CONSUMIDORES ACTUALES DEL THS RECAYERON O REINICIARON EL CONSUMO DE TABACO JUNTO CON EL THS.

FIGURA 17

Historia de uso de TNP en usuarios del THS en Japón, Italia y Alemania en 2019.

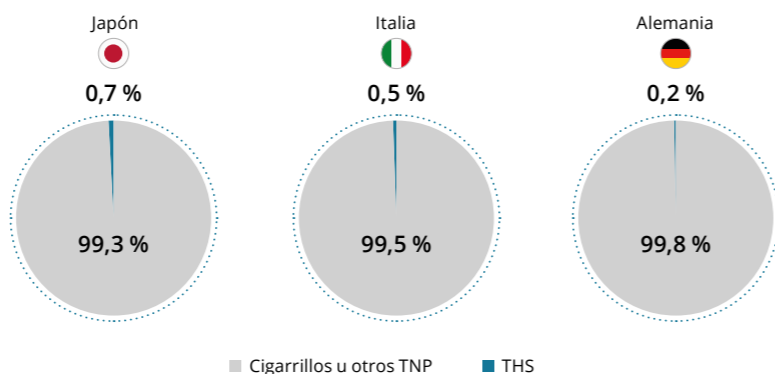
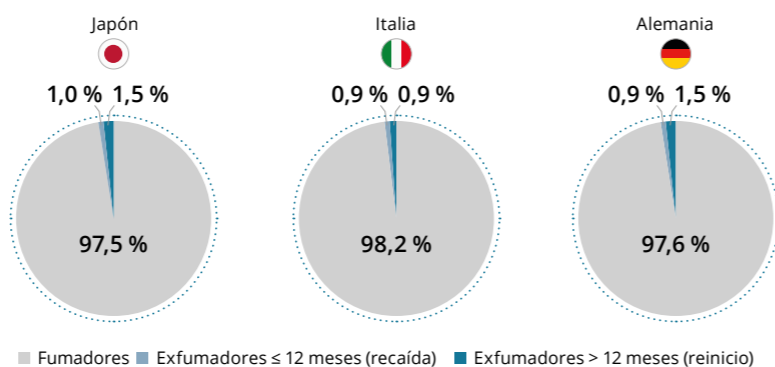


FIGURA 18

Recaída o reinicio del tabaco entre los consumidores actuales del THS con antecedentes de uso de TNP en Japón, Italia y Alemania en 2019.

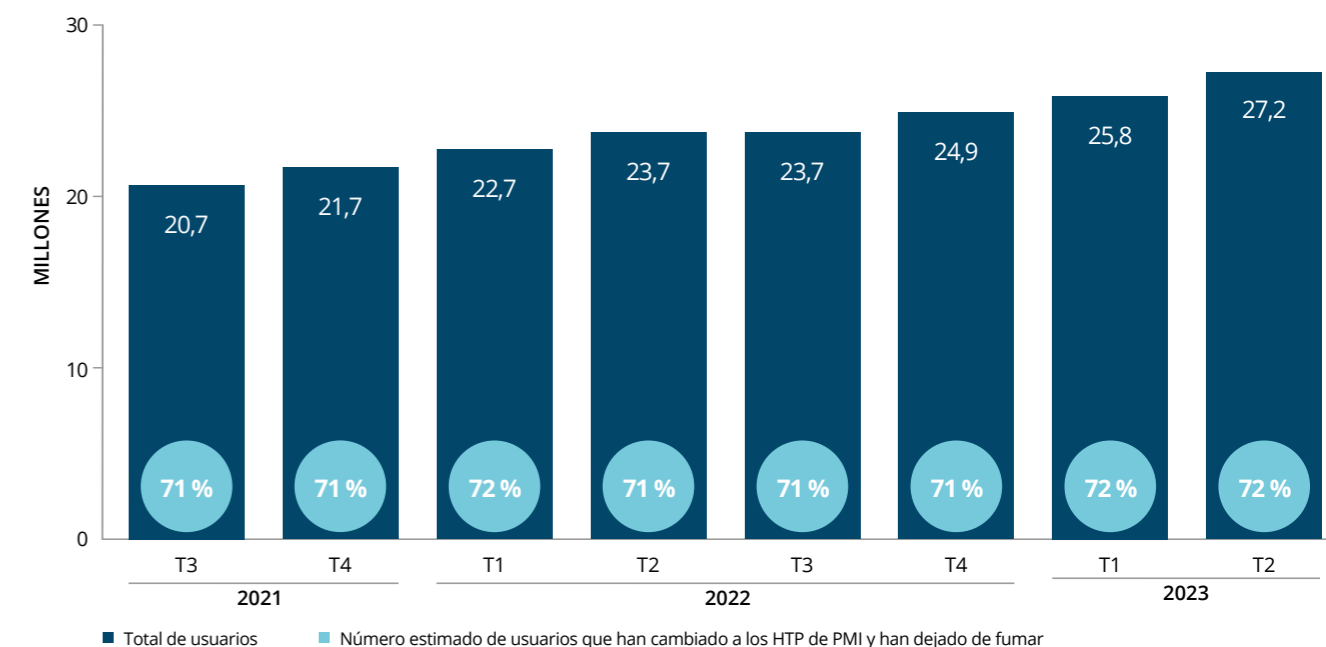


FUMADORES QUE HAN CAMBIADO A PRODUCTOS DE CALENTAMIENTO DE TABACO DE PMI (HTPS) EN TODO EL MUNDO

A fecha de junio de 2023, hay aproximadamente 27,2 millones de usuarios del HTP de PMI en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 19,4 millones (72 %) se han cambiado al HTP de PMI y han dejado de fumar.

FIGURA 19

Número de fumadores que han cambiado a HTP de PMI en todo el mundo.



Fuente: Informes financieros o estimaciones de PMI, paneles de usuarios del THS e investigación de mercado de PMI. Situación a fecha de junio de 2023.



VALIDACIÓN DENUESTRA INVESTIGACIÓN

ESTUDIOS INDEPENDIENTES Y REVISIONES



Más información
en pmiscience.com

En los últimos años, numerosos estudios independientes ya han confirmado diferentes elementos de nuestra investigación sobre el sistema de calentamiento de tabaco (THS).

En esta sección

48 Estudios independientes y revisiones

ADMINISTRACIÓN DE
ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS
DE LOS EE. UU. (FDA)

CONSEJO SUPERIOR
DE SALUD DE
BÉLGICA

INSTITUTO PARA LA
SALUD PÚBLICA DE
INGLATERRA (PHE)

REINO UNIDO COMITÉ
DE TOXICIDAD (COT)

INSTITUTO FEDERAL
ALEMÁN PARA LA
EVALUACIÓN DE
RIESGOS (BFR)

INSTITUTO
NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA DE
UCRANIA

INSTITUTO NACIONAL NEERLANDÉS
PARA LA SALUD PÚBLICA Y EL
MEDIOAMBIENTE (RIVM)

INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA ALL-RUSSIA
PARA EL TABACO Y LOS
PRODUCTOS DE TABACO

INSTITUTO
NACIONAL PARA
LA SALUD PÚBLICA
DE JAPÓN

CENTRO NACIONAL
DE SUPERVISIÓN Y
PRUEBAS DE CALIDAD
DEL TABACO DE CHINA





CAPÍTULO 5

ESTUDIOS INDEPENDIENTES
Y REVISIONES

Muchos organismos gubernamentales han llevado a cabo revisiones bibliográficas o han realizado investigaciones sobre productos de calentamiento de tabaco científicamente corroborados, descubriendo que exponen a los usuarios a niveles significativamente más bajos de sustancias químicas nocivas.

INSTITUTO PARA LA SALUD PÚBLICA DE INGLATERRA (PHE)⁴⁹

2018: El Instituto para la Salud Pública de Inglaterra (Public Health England, PHE) publicó una revisión de la evidencia sobre los cigarrillos electrónicos y los productos de calentamiento de tabaco y concluyó que es probable que los productos de calentamiento de tabaco reduzcan la exposición de los usuarios (y de quienes les rodean) a compuestos nocivos en comparación con los cigarrillos.

El PHE también afirmó que la evidencia disponible sugiere que los productos de calentamiento de tabaco podrían llegar a ser considerablemente menos nocivos que los cigarrillos de tabaco y más nocivos que los cigarrillos electrónicos.

REINO UNIDO COMITÉ DE TOXICIDAD (COT)⁵⁰

2017: El Comité de Toxicidad del Reino Unido llevó a cabo una revisión de las pruebas disponibles de dos productos de calentamiento de tabaco, uno de los cuales es *IQOS** y concluyó que existe una “probable reducción del riesgo para los fumadores que se cambian a productos de calentamiento de tabaco (sin combustión)”.

INSTITUTO NACIONAL HOLANÉS PARA LA SALUD PÚBLICA Y EL MEDIOAMBIENTE (RIVM)

2018: El RIVM publicó una hoja informativa sobre nuevos productos de calentamiento de tabaco y un resumen en inglés.

Concluyeron que “el uso de Heatsticks con *IQOS* es perjudicial para la salud, pero probablemente menos perjudicial que fumar cigarrillos de tabaco”, según sus mediciones de la composición química del aerosol, que son “del mismo orden de magnitud que los datos de Philip Morris”.⁵¹

2020: El RIVM publicó los resultados de su investigación en “A Method for Comparing the Impact on Carcinogenicity of Tobacco Products: A Case Study on Heated Tobacco Versus Cigarettes”.

El RIVM desarrolló un método para estimar el riesgo (o evaluar la magnitud potencial del impacto sobre la salud) entre los productos de tabaco.

En su publicación evaluaron ocho carcinógenos para comprender el posible impacto en la salud de las personas que cambian a *IQOS*, en comparación con las que continúan fumando. En sus conclusiones afirman que, aunque *IQOS* no está libre de riesgos, se asocia a una exposición entre 10 y 25 veces menor a estos carcinógenos, y que esto podría traducirse en un perfil de riesgo sustancialmente mejor.⁵²

INSTITUTO FEDERAL ALEMÁN PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS (BfR)⁵³

2018: El Instituto Federal Alemán para la Evaluación de Riesgos (BfR), publicó estudios de laboratorio sobre *IQOS* en Archives of Toxicology y obtuvo que las reducciones en los agentes tóxicos seleccionados medidos por el instituto “probablemente reduzcan la exposición a los compuestos tóxicos”.

CONSEJO SUPERIOR DE SALUD DE BÉLGICA (SHC)⁵⁴

2020: El Consejo Superior de Salud de Bélgica (SHC) publicó los resultados de su investigación sobre productos calentados (sin combustión). El SHC concluyó que los productos sin combustión, aunque no son seguros, tienen un perfil de toxicidad más favorable que los cigarrillos. Sin embargo, dada la incertidumbre de los impactos a corto y largo plazo de dichos productos, los efectos tóxicos del uso dual con cigarrillos y la existencia de herramientas aprobadas para dejar de fumar, el SHC recomendó que las normativas actuales para cigarrillos deberían aplicarse a los productos calentados pero sin combustión.

ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS EE. UU. (FDA)

2018: La FDA de EE. UU., en un documento informativo, revisó los datos de PMI que respaldan *IQOS* y la literatura independiente disponible sobre *IQOS*. Dicho documento informativo incluía una sección que explicaba los resultados de las mediciones de la composición química del aerosol de los dispositivos *IQOS* de la FDA.⁵⁵

2019: Tras una evaluación exhaustiva de las solicitudes de productos de tabaco previas a la comercialización de PMI, la FDA confirmó que *IQOS* es adecuado para la protección de la salud pública y autorizó su venta en Estados Unidos. “Adecuado para la protección de la salud pública” significa que, considerando la población en su conjunto, los nuevos productos no pueden suponer un daño para la salud pública igual o mayor que fumar. La FDA publicó un informe detallado que describe su evaluación y sus conclusiones, incluidos los resultados sobre la composición química del aerosol, la toxicología y el uso no intencionado.⁵

2020: La FDA emitió decisiones sobre las solicitudes de productos de tabaco de riesgo modificado (Modified Risk Tobacco Products, MRTP) de PMI para el sistema de calentamiento de tabaco *IQOS*. Al hacerlo, la agencia determinó que la emisión de autorización de productos de tabaco de riesgo modificado con declaración de exposición reducida es “adecuada para promover la salud pública y se espera que beneficie a la salud de la población en su conjunto”. Esta decisión sigue a una revisión del extenso paquete de pruebas científicas que PMI presentó a la FDA en diciembre de 2016 para respaldar su solicitud de autorización de MRTP.⁶

Hasta la fecha, más de 50 estudios de laboratorios independientes ofrecen resultados que están en línea con nuestros hallazgos sobre el THS.

Investigadores de la American Cancer Society confirman que la introducción de *IQOS* es la única causa probable de disminución de las ventas de cigarrillos en Japón.⁵⁶

Una investigación del Departamento Japonés de Salud Ambiental del Instituto Nacional para la Salud Pública de Japón comparó determinados productos químicos encontrados en el aerosol generado por *IQOS* y en el humo de cigarrillos de referencia. La investigación demostró importantes reducciones en los niveles de varios productos químicos, en línea con lo encontrado en la investigación de PMI.⁵⁷

El Centro Nacional de Supervisión y Pruebas de Calidad del Tabaco de China (miembro de la Red de Laboratorios de Tabaco de la OMS) publicó un estudio independiente que comparaba las sustancias químicas nocivas presentes en el aerosol de *IQOS* y el humo de los cigarrillos, que en líneas generales está de acuerdo con los resultados de PMI.⁵⁸

Uno de los principales institutos de investigación de Ucrania realizó un estudio clínico de 6 meses sobre *IQOS*, publicado en la revista médica Ukrainian Health, que mostró la ausencia de efectos adversos significativos en los usuarios de productos sin humo.⁵⁹

Investigadores de la Universidad de St. Andrews (Escocia) calcularon que el aerosol de *IQOS* tiene “menos potencial de producir cáncer que el humo del tabaco en al menos un orden de magnitud, pero más potencial que los cigarrillos electrónicos”.⁶⁰

El primer estudio independiente que investigó los niveles de monóxido de carbono en el aliento exhalado (eCO) después de usar dos productos de calentamiento de tabaco (HTP) recientemente comercializados fue realizado por Pasquale Caponnetto, Marilena Maglia, Gaetano Prosperini, Barbara Busà y Riccardo Polosa y se publicó en Respiratory Research. El objetivo de este estudio cruzado aleatorizado fue medir los niveles de exposición del marcador de combustión, el eCO de los sujetos, después del uso de dos HTPs y comparar estos niveles con la propia marca de cigarrillos de los participantes. El estudio no halló aumento de eCO durante las pruebas de inhalación con los HTPs en ninguno de los participantes del estudio.⁶¹

Los estudios del cardiólogo y líder en la investigación de cigarrillos electrónicos Dr. K. Farsalinos sobre *IQOS* se publicaron en la revista Addiction y mostraron que *IQOS* emite niveles más bajos de carbonilos que un cigarrillo comercial, pero niveles más altos que un cigarrillo electrónico.⁶²

* *IQOS* es el nombre comercial bajo el cual se comercializa el sistema de calentamiento de tabaco.



VIENDO LA EVIDENCIA

Nuestro modelo de creación de valor describe lo que hacemos y cómo asignamos nuestros recursos para ofrecer valor a largo plazo, tanto para nuestra empresa como para nuestros grupos de interés.

NUESTRA MISIÓN

Acelerar el fin del consumo de cigarrillos.

+1180

científicos, ingenieros, técnicos y personal de apoyo que trabajan en nuestros productos sin humo en 2022*.

120 millones de USD

invertidos en la construcción de El Cubo, el impresionante centro de I+D de PMI en Neuchâtel (Suiza).

10 700 millones de USD

invertidos por PMI entre 2008 y 2022 en investigación y desarrollo de productos, capacidad de producción, justificación científica y estudios de percepción y comportamiento.

30

disciplinas científicas y de ingeniería que incluyen: ciencia de materiales, electrónica de consumo, ciencia clínica y toxicología de sistemas.

642 millones de USD

de gasto total en I+D en 2022.

~2500

patentes concedidas en tecnologías sin humo por las cinco oficinas de propiedad intelectual más importantes del mundo (IP5, acumulativo entre 2015 y 2022)**.

99 %

del gasto total en I+D se dedicó a productos sin humo en 2022.

511

publicaciones científicas de PMI entre 2008 y 2022, la mayoría de ellas de libre acceso.



Más información en [pmiscience.com](https://www.pmiscience.com)

LO QUE HACEMOS

Sustituir los cigarrillos por productos de tabaco y nicotina menos dañinos en beneficio de los adultos que, de otro modo, seguirían fumando.

En esta sección

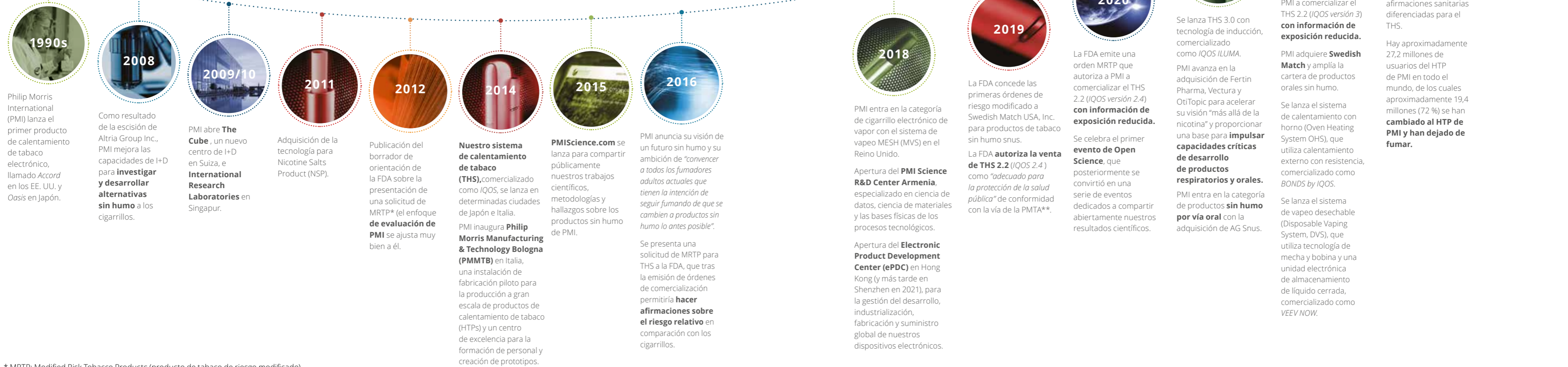
52 Hitos en nuestra trayectoria libre de humo

*Los datos no incluyen a empleados de Swedish Match o Vectura Fertin Pharma.

**Las jurisdicciones IP5 son Europa (patentes concedidos por la Oficina Europea de Patentes), China, Corea del Sur, Japón y EE. UU.

CAPÍTULO 6

HITOS EN NUESTRA TRAYECTORIA LIBRE DE HUMO



1990s

Philip Morris International (PMI) lanza el primer producto de calentamiento de tabaco electrónico, llamado *Accord* en los EE. UU. y *Oasis* en Japón.

2008

Como resultado de la escisión de Altria Group Inc., PMI mejora las capacidades de I+D para **investigar y desarrollar alternativas sin humo** a los cigarrillos.

2009/10

PMI abre **The Cube**, un nuevo centro de I+D en Suiza, e **International Research Laboratories** en Singapur.

2011

Adquisición de la tecnología para Nicotine Salts Product (NSP).

2012

Publicación del borrador de orientación de la FDA sobre la presentación de una solicitud de MRTP* (el enfoque de **evaluación de PMI** se ajusta muy bien a él).

2014

Nuestro sistema de calentamiento de tabaco (THS), comercializado como *IQOS*, se lanza en determinadas ciudades de Japón e Italia. PMI inaugura **Philip Morris Manufacturing & Technology Bologna (PMMTB)** en Italia, una instalación de fabricación piloto para la producción a gran escala de productos de calentamiento de tabaco (HTPs) y un centro de excelencia para la formación de personal y creación de prototipos.

2015

PMIScience.com se lanza para compartir públicamente nuestros trabajos científicos, metodologías y hallazgos sobre los productos sin humo de PMI.

2016

PMI anuncia su visión de un futuro sin humo y su ambición de *“convencer a todos los fumadores adultos actuales que tienen la intención de seguir fumando de que se cambien a productos sin humo lo antes posible”*. Se presenta una solicitud de MRTP para THS a la FDA, que tras la emisión de órdenes de comercialización permitiría **hacer afirmaciones sobre el riesgo relativo** en comparación con los cigarrillos.

2018

PMI entra en la categoría de cigarrillo electrónico de vapor con el sistema de vapeo MESH (MVS) en el Reino Unido. Apertura del **PMI Science R&D Center Armenia**, especializado en ciencia de datos, ciencia de materiales y las bases físicas de los procesos tecnológicos.

2019

La FDA concede las primeras órdenes de riesgo modificado a Swedish Match USA, Inc. para productos de tabaco sin humo snus. La FDA **autoriza la venta de THS 2.2 (IQOS 2.4)** como *“adecuado para la protección de la salud pública”* de conformidad con la vía de la PMTA**.

2020

La FDA emite una orden MRTP que autoriza a PMI a comercializar el THS 2.2 (*IQOS versión 2.4*) **con información de exposición reducida**. Se celebra el primer **evento de Open Science**, que posteriormente se convirtió en una serie de eventos dedicados a compartir abiertamente nuestros resultados científicos.

2021

Se lanza THS 3.0 con tecnología de inducción, comercializado como *IQOS ILUMA*. PMI avanza en la adquisición de Fertin Pharma, Vectura y OtiTopic para acelerar su visión “más allá de la nicotina” y proporcionar una base para **impulsar capacidades críticas de desarrollo de productos respiratorios y orales**. PMI entra en la categoría de productos **sin humo por vía oral** con la adquisición de AG Snus.

2022

La FDA emite una orden MRTP que autoriza a PMI a comercializar el THS 2.2 (*IQOS versión 3*) **con información de exposición reducida**. PMI adquiere **Swedish Match** y amplía la cartera de productos orales sin humo. Se lanza el sistema de calentamiento con horno (Oven Heating System OHS), que utiliza calentamiento externo con resistencia, comercializado como *BONDS by IQOS*. Se lanza el sistema de vapeo desechable (Disposable Vaping System, DVS), que utiliza tecnología de mecha y bobina y una unidad electrónica de almacenamiento de líquido cerrada, comercializado como *VEEV NOW*.

2023

Se lanza el sistema de vapeo cerámico (CVS), comercializado como *VEEV ONE*. Grecia es el primer país de la UE en aprobar afirmaciones sanitarias diferenciadas para el THS. Hay aproximadamente 27,2 millones de usuarios del HTP de PMI en todo el mundo, de los cuales aproximadamente 19,4 millones (72 %) se han **cambiado al HTP de PMI y han dejado de fumar**.

2025

Nuestro objetivo es que 40 millones de fumadores de cigarrillos hayan cambiado a nuestros productos sin humo.

* MRTP: Modified Risk Tobacco Products (producto de tabaco de riesgo modificado)
 ** PMTA: Premarket Tobacco Product Application (solicitud de producto de tabaco previa a la comercialización)



GLOSARIO Y ACRÓNIMOS

AEROSOL

Un aerosol es una mezcla en suspensión de partículas sólidas finas y/o gotitas líquidas en un gas (normalmente aire). Los cigarrillos generan un aerosol de humo, que es el resultado de la combustión (quemado) del tabaco y que contiene partículas sólidas con base de carbono. Si bien el humo es un aerosol, no todos los aerosoles son humo.

Los productos sin humo de PMI no producen humo porque no queman tabaco. Sin embargo, generan un aerosol que contiene nicotina, ya sea calentando tabaco o mediante otras tecnologías que no implican combustión.

Los consumidores generalmente usan el término “vapor” para referirse al aerosol generado a partir de productos de calentamiento de tabaco u otros productos que contienen nicotina.

BIOMARCADOR DE POTENCIAL DAÑO

Los biomarcadores de potencial daño (BoPH) son un cambio medible en la función bioquímica, fisiológica (órganos, tejidos, células) o conductual dentro de un organismo que se sabe que está asociado a un deterioro de la salud o enfermedad. Estos biomarcadores indican la respuesta del cuerpo a la exposición a productos químicos nocivos. Aunque los BoPH no causan necesariamente estos

problemas de salud, su presencia y magnitud ayudan a identificar si una persona ya tiene o está en peligro de desarrollar un deterioro de la salud o una enfermedad.

BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN

Indican la exposición a una sustancia potencialmente peligrosa. En nuestro caso, el biomarcador puede ser un componente o metabolito del humo de cigarrillo medido en un fluido o tejido biológico. Los biomarcadores de exposición pueden proporcionar una medida de la dosis interna, que es la cantidad de constituyente absorbida por el cuerpo.

COMBUSTIÓN

La combustión es el proceso de quemar una sustancia en presencia de oxígeno, produciendo calor y, a menudo, luz. Cuando se enciende un cigarrillo, la combinación del tabaco (combustible) y oxígeno en el aire genera un proceso de combustión autosostenible que consume el tabaco. La combustión del tabaco da como resultado la formación de humo (que contiene una variedad de componentes químicos), calor y cenizas. El intenso calor asociado con la combustión conduce a la descomposición térmica del tabaco cuando se quema, lo que resulta en la producción de muchas de las sustancias tóxicas que se encuentran en el humo de los cigarrillos.

EPOC

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

ECV

Enfermedad cardiovascular.

EXPOSICIÓN

La exposición a una sustancia química describe la cantidad de esta que entra en contacto con un ser humano, un animal de laboratorio o un cultivo celular de manera que podría ser inhalado, ingerido o absorbido, y con qué frecuencia ocurre y durante cuánto tiempo. La exposición de seres humanos a las sustancias químicas es importante porque puede influir en la salud humana.

HPHCS

Los componentes nocivos y potencialmente nocivos (Harmful and Potentially Harmful Constituents, HPHCs) son productos químicos o compuestos químicos en productos de tabaco o humo de tabaco que causan o podrían causar daños a fumadores y a no fumadores. Ley estadounidense de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley de FD&C) exige a los fabricantes e importadores de tabaco que informen de los niveles de HPHCs presentes en sus productos de tabaco y en el humo del tabaco.

M RTP

Los productos de tabaco de riesgo modificado (Modified Risk Tobacco Products, MRTP) y su acrónimo es el término utilizado formalmente por la FDA de los EE. UU. para describir una alternativa a los cigarrillos que se asocia con un menor riesgo de enfermedad.

MUTAGÉNICO

En genética, un mutágeno es un agente físico o químico que cambia el material genético (generalmente el ADN) de un organismo, aumentando así la frecuencia de las mutaciones por encima del nivel natural de referencia.

FARMACODINÁMICA

La farmacodinámica es el estudio de la respuesta del organismo al compuesto farmacológico.

FARMACOCINÉTICA

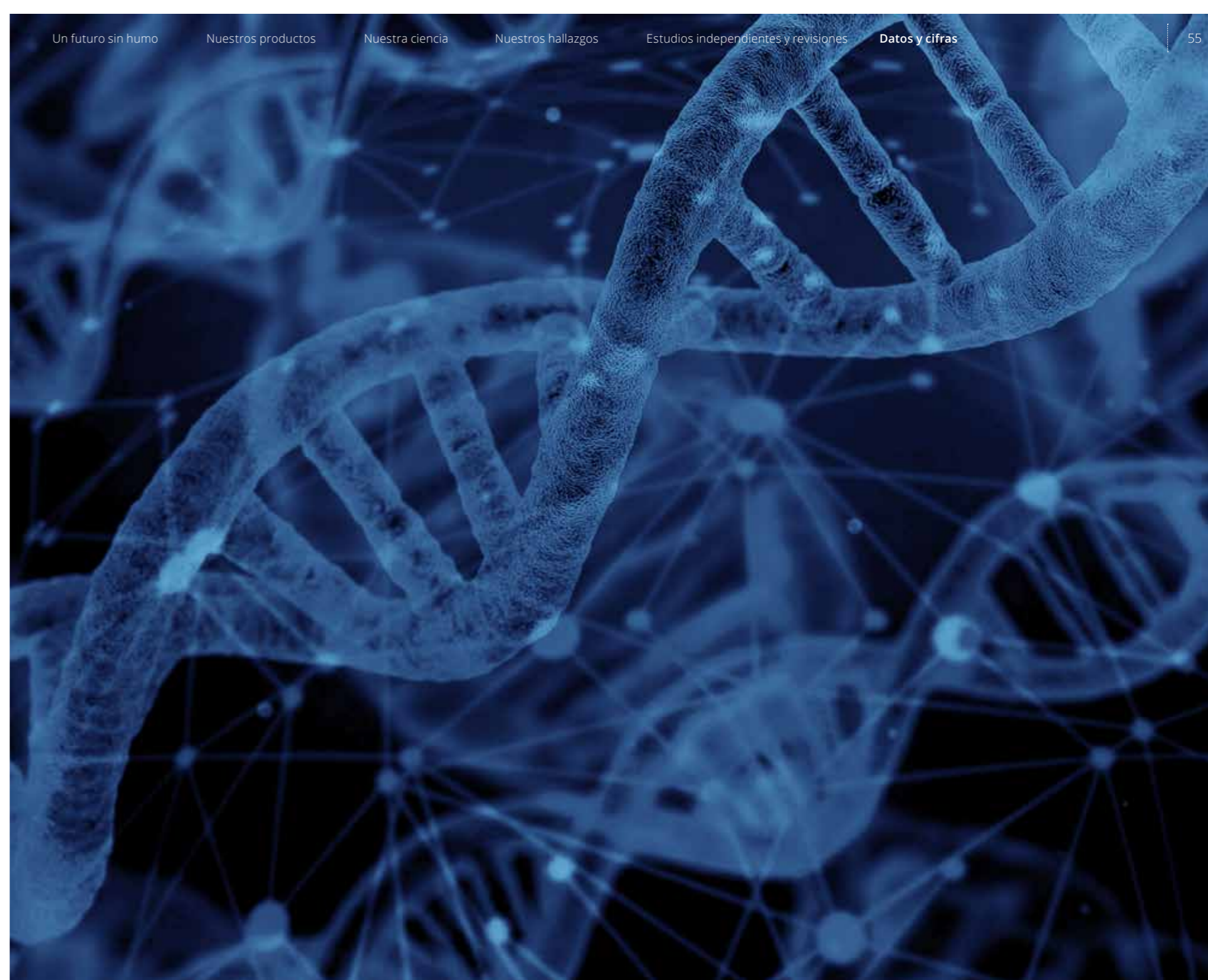
La farmacocinética es el estudio del proceso por el que el cuerpo absorbe, distribuye, metaboliza y elimina un compuesto farmacológico.

CIGARRILLO DE REFERENCIA ESTÁNDAR (P. EJ., 2R4F, 3R4F, 1R6F)

Los cigarrillos de referencia estándar, como los cigarrillos de referencia 2R4F, 3R4F y 1R6F, los proporciona la Universidad de Kentucky para pruebas de laboratorio. Un cigarrillo de referencia estándar se utiliza como elemento de prueba uniforme y coherente para investigaciones no clínicas por parte de fabricantes de tabaco, laboratorios privados y públicos e instituciones académicas. La versión actual es el cigarrillo de referencia estándar 1R6F.

FDA DE EE. UU.

La FDA (Food and Drug Administration) es la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos





REFERENCIAS

- 1 Organización Mundial de la Salud (2021). Informe mundial de la OMS sobre las tendencias de la prevalencia del consumo de tabaco 2000-2025, cuarta edición. Disponible en <https://www.who.int/publications/item/9789240039322>
- 2 Institute of Medicine (2012). Estandares de referencia para estudios en productos de tabaco de riesgo modificado. The National Academies Press, Washington, DC.
- 3 Smith, M. R., et al. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Parte 1: Description of the system and the scientific assessment program. Regul Toxicol Pharmacol 81 Suppl2: S17-S26.
- 4 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2016). Deeming Tobacco Products To Be Subject to the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, as Amended by the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act; Restrictions on the Sale and Distribution of Tobacco Products and Required Warning Statements for Tobacco Products. Disponible en www.federalregister.gov/d/2016-10685/p-155.
- 5 U.S. Food and Drug Administration (2019). Premarket Tobacco Product Marketing Order TPL (Technical Project Lead Review); PM0000424-79.
- 6 U.S. Food and Drug Administration (2020). Scientific Review of Modified Risk Tobacco Product Application (MRTPA) Under Section 911(d) of the FD&C Act -Technical Project Lead.
- 7 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Tobacco Products (CTP). (2012). Modified risk tobacco product applications: Draft guidance. Disponible en www.fda.gov/media/83300/download.
- 8 Juran, J. M. (1992). Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services.
- 9 Serie de la OCDE sobre s Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y supervisión del cumplimiento.
- 10 International Organization for Standardization.
- 11 ICH – Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.
- 12 European Committee for Standardization (2007). CEN European Standard EN 15251. Indoor Environmental Input Parameters for Design and Assessment of Energy Performance of Buildings Addressing Indoor Air Quality, Thermal Environment, Lighting and Acoustics. European Committee for Standardization, Brussels.
- 13 World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
- 14 ICH – Guideline for Good Clinical Practice.
- 15 Good Epidemiologic Practice (GEP) – German Society for Epidemiology (DGEpi).
- 16 Food and Drug Administration (2009). Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- 17 IEA Guidelines for proper conduct in epidemiologic research (2007).
- 18 Baker, R. R. (1975). Temperature variation within a cigarette combustion coal during the smoking cycle. High Temp Sci 7: 236-247.
- 19 Cozzani, V., et al. (2020). An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system. Thermochim Acta 684: 178475.
- 20 Pratte, P., et al. (2017). Investigation of solid particles in the mainstream aerosol of the Tobacco Heating System THS2.2 and mainstream smoke of a 3R4F reference cigarette. Hum Exp Toxicol 36: 1115-1120.
- 21 Schaller, J. P., et al. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Parte 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. Regul Toxicol Pharmacol 81 Suppl2: S27-S47.
- 22 U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Tobacco Products (CTP). Guidance for Industry. Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke Under Section 904(a)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. DRAFT GUIDANCE. Marzo de 2012. Disponible en www.fda.gov/media/83375/download
- 23 International Agency for Research on Cancer (IARC) group 1 carcinogens. Disponible en [List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans \(who.int\)](http://www.who.int/publications/m/item/list-of-classifications-iarc-monographs-on-the-identification-of-carcinogenic-hazards-to-humans).
- 24 Organización Mundial de la Salud (2008). La base científica de la regulación de productos de tabaco: Segundo informe de un grupo de estudio de la OMS. Informe técnico de la OMS Serie 951. Disponible en [The Scientific Basis of Tobacco Product Regulation \(who.int\)](http://www.who.int/publications/m/item/scientific-basis-of-tobacco-product-regulation).
- 25 Bentley, M. C., et al. (2020). Comprehensive chemical characterization of the aerosol generated by a heated tobacco product by untargeted screening. Anal Bioanal Chem 412: 2675-2685.
- 26 U.S. Food and Drug Administration. Premarket Tobacco Product Marketing Order TPL (Technical Project Lead Review); PM0000424-79. 29 de abril de 2019; Section 6 – Summary of Toxicological Findings: p42. www.fda.gov/media/124247/download
- 27 Organización Mundial de la Salud (2015). Grupo de estudio de la OMS sobre la regulación del producto de tabaco: Informe sobre la base científica de la regulación de productos de tabaco: Quinto informe de un grupo de estudio de la OMS. Serie de informes técnicos de la OMS, n.º 989.
- 28 Mitova, M. I., et al. (2016). Comparison of the impact of the Tobacco Heating System 2.2 and a cigarette on indoor air quality. Regul Toxicol Pharmacol 80: 91-101.
- 29 Mitova, M. I., et al. (2019). Air quality assessment of the Tobacco Heating System 2.2 under simulated residential conditions. Air Qual Atmos Health 12(7): 807-823.
- 30 Nordlund, M., et al. (2019). Scientific substantiation of the absence of Environmental Tobacco Smoke (ETS) emission during use of the Electrically Heated Tobacco System (EHTS). Versión 1.0, disponible en [pmscience.com](http://www.pmscience.com) [aquí](#).
- 31 U.S. Food and Drug Administration (2012). Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke. Established list. Disponible en <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-04-03/pdf/2012-7727.pdf>



REFERENCIAS

CONTINUACIÓN

- 32 Phillips, B., et al. (2016). Estudio de 8 meses de duración sobre la toxicología de sistemas por inhalación/cesación en ratones Apoe^{-/-} para investigar el efecto cardiovascular y respiratorio de la exposición a un producto de tabaco de riesgo modificado candidato, THS 2.2, en comparación con los cigarrillos convencionales. *Toxicol Sci* 149(2): 411-432.
- 33 Wong, E. T., et al. (2020). Reducción de la toxicidad crónica y la carcinogenicidad en ratones A/J en respuesta a la exposición de por vida al aerosol de un producto de calentamiento de tabaco en comparación con el humo del cigarrillo. *Toxicol Sci* 178(1): 44-70.
- 34 Titz, B., et al. (2020). Efectos respiratorios de la exposición al aerosol del producto candidato de tabaco de riesgo modificado THS 2.2 en un estudio de toxicología de sistemas de 18 meses con ratones A/J. *Toxicol Sci* 178(1): 138-158.
- 35 Zanetti, F., et al. (2019). Efectos del humo del cigarrillo y del aerosol del THS en la estabilidad del color del esmalte dental, la dentina y las restauraciones de resina compuesta. *Quintessence Int* 50(2): 156-166.
- 36 Brossard, P., et al. (2017). Perfiles farmacocinéticos de nicotina del sistema de calentamiento de tabaco THS 2.2, cigarrillos y goma de mascar de nicotina en fumadores japoneses. *Regul Toxicol Pharmacol* 89: 193-199.
- 37 U.K. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2013). Smoking: harm reduction; Public health guideline. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ph45>
- 38 Lüdicke, F., et al. (2018). Efectos del cambio al sistema de calentamiento de tabaco THS 2.2 mentol, abstinencia del consumo de tabaco o continuar fumando en los biomarcadores de exposición: estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico en entornos de confinamiento secuencial y ambulatorios (parte 1). *Nicotine Tob Res* 20(2): 161-172.
- 39 Nuestros estudios clínicos están registrados en www.clinicaltrials.gov. El ID del estudio presentado es: NCT01970995.
- 40 Lüdicke, F., et al. (2019). Efectos del cambio a un producto de tabaco sin combustión en biomarcadores biológicamente relevantes para evaluar un candidato a producto de tabaco de riesgo modificado: Ensayo aleatorizado. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 28(11): 1934-1943.
- 41 Los ID de los estudios clínicos presentados son: NCT02396381, NCT02649556, NCT02432729
- 42 Haziza, C. (2021). Evaluación de los efectos del cambio de cigarrillos al sistema de calentamiento de tabaco THS en relación con dejar de fumar sobre los biomarcadores de posibles daños: pruebas adicionales sobre la posibilidad de reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco. Presentación de la conferencia en la Society for Research on Nicotine & Tobacco, disponible en pmiscience.com [aquí](#).
- 43 Fischer, K., et al. (2023). ¿Cómo impulsan las percepciones de riesgo a los fumadores a cambiar completamente a un producto de tabaco sin humo (IQOS™)? Estudio de cohortes de cuatro países. *Contr Tob Nicotine Res* 32(2): 50-64.
- 44 Roulet, S., et al. 2021 Posibles factores de predicción de la adopción del sistema de calentamiento de tabaco THS por parte de fumadores adultos de EE. UU.: Un estudio de uso real [versión 2; revisión científica externa: 1 aprobado, 2 aprobado con reservas]. *F1000Res*. 8: 214.
- 45 Roulet, S., et al. (2017). Estudios previos a la comercialización de cinco países de Asia y Europa para medir la adopción del sistema de calentamiento de tabaco (THS) en fumadores. *Tob Sci Technol* 50(13): 86-96.
- 46 Lee, P. N., et al. (2018). Estimación del impacto en la salud de la población de introducir un producto de tabaco de riesgo reducido en Japón. El efecto de las diferentes suposiciones y algunas comparaciones con el U.S. *Regul Toxicol Pharmacol* 100: 92-104.
- 47 Afalalu, E. F., et al. (2022). Prevalencia y patrones de consumo de productos de tabaco y/o nicotina en Japón (2017) después del lanzamiento de un producto de calentamiento de tabaco (IQOS®): un estudio transversal [versión 2; revisión científica externa: 2 aprobado]. *F1000Res*. 10: 504.
- 48 Fischer, K., et al. (2022). Tendencias en la prevalencia y los patrones de uso de un producto de calentamiento de tabaco (IQOS™) en Japón: Estudio transversal repetido de tres años [versión 2; revisión externa: 1 aprobado, 1 aprobado con reservas]. *F1000Res*. 11: 720.
- 49 Public Health England (2018). Revisión de evidencia de cigarrillos electrónicos y productos de calentamiento de tabaco 2018. Un informe encargado por Public Health England.
- 50 U.K. Committee on Toxicity (2017). Declaración sobre la evaluación toxicológica de nuevos productos de tabaco sin combustión.
- 51 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)/National Institute for Public Health and the Environment (2018). Nieuwsoortige tabaksproducten die worden verhit.
- 52 Slob, W., et al. (2020). Un método para comparar el impacto sobre la carcinogenicidad de los productos de tabaco: Estudio de caso sobre el calentamiento de tabaco frente a los cigarrillos. *Análisis de riesgos* 40(7): 1355-1366.
- 53 Mallock, N., et al. (2018). Niveles de analitos seleccionados en las emisiones de productos de calentamiento de tabaco (sin combustión) que son relevantes para evaluar los riesgos para la salud humana. *Arch Toxicol* 92(6): 2145-2149.
- 54 Superior Health Council (2020). Nuevos productos de tabaco: Productos de calentamiento de tabaco. Bruselas: SHC. Informe 9538. Disponible en <https://www.health.belgium.be/en/report-9538-New-tobacco-products>
- 55 U.S. Food and Drug Administration (2018). Documento informativo de la FDA – 24-25 de enero de 2018 Reunión del Comité Asesor Científico de Productos de Tabaco (TPSAC) sobre las Aplicaciones de Productos de Tabaco de Riesgo Modificado (MRTPA) MR0000059-MR0000061 Philip Morris Products S.A.
- 56 Stoklosa, M., et al. (2020). Efecto de la introducción de IQOS en las ventas de cigarrillos: evidencia de declive y sustitución. *Tob Control* 29: 381-387.
- 57 Bekki, K., et al. (2017). Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH* 39(3): 201-207.
- 58 Li, X., et al. (2019). Análisis químico y pirólisis simulada del sistema de calentamiento de tabaco THS 2.2 en comparación con los cigarrillos convencionales. *Nicotine Tob Res* 21(1): 111-118.
- 59 Kvasha, E.A., et al. (2017). Evaluación del impacto de los sistemas electrónicos de suministro de nicotina sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares según la función endotelial y sus factores determinantes. Disponible en <http://health-ua.com/article/29503-otcenka-vliyaniya-elektronnyh-sistem-dostavki-nikotina-na-risk-serdechnos>
- 60 Stephens, W. E. (2018). Comparación del potencial de cáncer de las emisiones de productos de nicotina vaporizados –incluidos los cigarrillos electrónicos– con las del humo del tabaco. *Tob Control* 27(1): 10-17.
- 61 Caponnetto, P., et al. (2018). Niveles de monóxido de carbono después de la inhalación de productos de calentamiento de tabaco de nueva generación. *Respir Res* 19(1): 164.
- 62 Farsalinos, K. E., et al. (2018). Emisiones de carbonilo de un nuevo producto de calentamiento de tabaco (IQOS): comparación con un cigarrillo electrónico y un cigarrillo de tabaco. *Adicción* 113(11): 2099-2106.

Edición 6.5, agosto de 2023

PMIScience.com está gestionado por Philip Morris International con el fin de publicar y difundir información científica sobre los trabajos de Philip Morris International para desarrollar y evaluar productos que tengan el potencial de reducir el riesgo individual y el daño a la población asociado con el consumo de tabaco.

PMI SCIENCE

Neuchâtel, Suiza

www.pmiscience.com

© PMI Science, agosto de 2023

