

La CIENCIA visible para todos

Por un futuro sin humo



PMI SCIENCE
PHILIP MORRIS INTERNATIONAL

Contenido

1

Por un futuro sin humo

- 06 Alternativas sin humo para fumadores adultos
- 08 Integración de la reducción del riesgo y aceptación por fumadores adultos actuales
- 09 Fumar y dejar de fumar

3

Profundizando en nuestros resultados

ESTUDIOS DE AEROSOLES

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

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

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

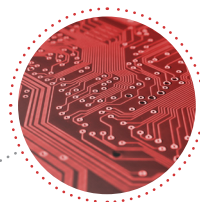
ESTUDIOS CLÍNICOS

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

2

Nuestra tecnología de productos

- 11 Productos sin humo
- 12 La tecnología en la que se basan nuestros productos sin humo



Estudios de aerosoles

Página 22



Estudios toxicológicos

Página 28

ESTUDIOS DE PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

- 38 Intención de uso
- 39 Comportamiento de uso
- 40 Riesgo percibido del THS y comportamiento de cambio

ESTUDIOS A LARGO PLAZO

- 42 Modelo de impacto en la salud de la población
- 43 La mayoría de los usuarios de THS dejan de fumar cigarrillos y usan solo THS



Validación de nuestra investigación

- 45 Estudios gubernamentales
- 47 Revisiones independientes



El trabajo de PMI de un vistazo

- 50 Hitos en nuestra trayectoria libre de humo
- 53 Referencias
- 57 Anexo



Estudios clínicos

Página 33



Estudios de percepción y comportamiento

Página 38



Estudios a largo plazo

Página 42

POR UN FUTURO SIN HUMO

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

- 06 Alternativas sin humo para fumadores adultos
- 08 Integración de la reducción del riesgo y aceptación por fumadores adultos actuales
- 09 Fumar y dejar de fumar

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





"La evidencia es clara: las alternativas sin humo pueden acelerar el fin del consumo de cigarrillos. El mundo tiene que moverse ahora para ayudar a los fumadores a cambiar a alternativas mejores. Es hora de que los productos con humo formen parte de la historia."

JACEK OLCZAK

Chief Executive Officer,
Philip Morris International

Alternativas sin humo para fumadores adultos

El consumo de cigarrillos provoca enfermedades graves y es adictivo.

Sabemos que las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, como la EPOC, el cáncer de pulmón y las enfermedades cardiovasculares (ECV) se deben principalmente a la inhalación de compuestos nocivos que se forman en gran medida cuando se quema tabaco. También sabemos por los estudios epidemiológicos que si un fumador adulto deja de fumar, el riesgo de desarrollar alguna enfermedad relacionada con el consumo de tabaco disminuye con el tiempo.

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 prevalencia del tabaquismo en las

últimas tres décadas, pero es poco probable que logren erradicarlo del todo. 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 seguirán fumando cigarrillos, debemos continuar trabajando para ayudar a abordar el daño causado por fumar de forma más eficaz y rápida que lo que lo hacen las medidas políticas tradicionales por sí solas. Los cigarrillos deben sustituirse por alternativas que demuestren científicamente que son menos perjudiciales en comparación con seguir fumando.



La nicotina es un componente muy conocido del tabaco y los productos que contienen tabaco, y es una de las razones por las que las personas fuman cigarrillos.

Los expertos -incluido el U.S. Surgeon General de EE. UU. y el Real Colegio de Médicos del Reino Unido- coinciden en señalar que la nicotina, aunque es adictiva, no es la principal causa de las enfermedades relacionadas con fumar.

La FDA (Food and Drug Administration) de EE. UU., ha declarado que² "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".

Por lo tanto, es probable que los productos que no queman tabaco, pero que sí proporcionan nicotina, sean alternativas mucho menos perjudiciales que seguir fumando.

Existe la tecnología para proporcionar dichas alternativas. Estas alternativas se denominan productos sin humo.

~ mil millones



FUMADORES EN TODO
EL MUNDO

**Tenemos la visión
de reemplazar los cigarrillos con
mejores productos científicamente
probados para los fumadores adultos que no
dejan de fumar.**

Para lograr nuestra visión, hemos desarrollado productos libres de humo que, o bien no queman el tabaco, o bien no contienen tabaco en absoluto.

Sabemos que no hay un único producto que todos los fumadores adultos acepten como alternativa para dejar de fumar. Nuestra estrategia consiste en desarrollar varios productos libres de humo, a fin de que cada fumador que, de lo contrario, seguiría fumando cigarrillos pueda encontrar una alternativa adecuada que le permita cambiar totalmente sus hábitos de consumo.

Integración de la reducción del riesgo y aceptación por fumadores adultos actuales

El daño poblacional en el contexto del consumo de cigarrillos se refiere a los efectos negativos sobre la salud que fumar tiene en una población en su conjunto.

Para que cualquier alternativa sin humo tenga éxito en la reducción del daño en 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 actuales. 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.

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 aporta 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.

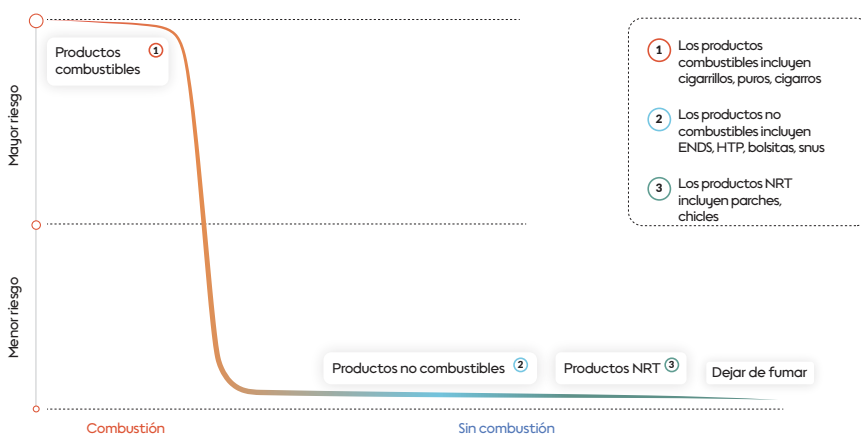
FIGURA 1: ECUACIÓN DE REDUCCIÓN DEL DAÑO

La reducción con éxito del daño requiere que se ofrezca a los fumadores adultos una gama de alternativas menos perjudiciales para que la aceptación por parte de los usuarios sea mejor.



FIGURA 2:

El "continuum" de riesgo muestra que los productos no combustibles tienen menos riesgo que los cigarrillos.



ENDS: electronic nicotine delivery systems (sistemas electrónicos de administración de nicotina); HTP: heated tobacco products (productos de calentamiento de tabaco); NRT: nicotine replacement therapy (terapia sustitutiva de nicotina).

Fumar

y dejar de fumar

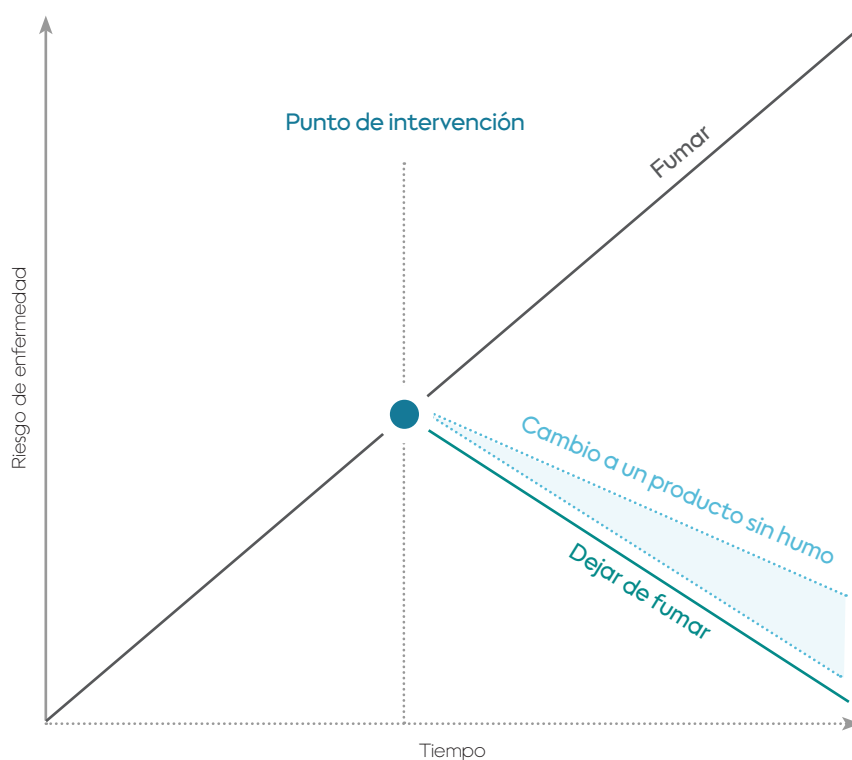
La mejor manera de evitar el daño relacionado con fumar es, en primer lugar, no empezar. Para quienes ya fuman, dejar el tabaco y la nicotina es lo mejor que puede hacer para reducir su riesgo.

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 adulto deja de fumar, el riesgo de desarrollar alguna enfermedad relacionada con el consumo de tabaco disminuye con el tiempo.

Dado que dejar de fumar es el "estándar de referencia" para evaluar la reducción del riesgo en los fumadores adultos,³ 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 3:

Representación conceptual del riesgo acumulado de fumar y el efecto de dejar de fumar a lo largo del tiempo.⁴ 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.



NUESTRA **TECNOLOGIA** DE PRODUCTOS

EN ESTA SECCIÓN

- 11** Productos sin humo
- 12** La tecnología en la que se basan nuestros productos sin humo

Más información en
PMIScience.com



Productos **sin humo**

Producto sin humo es el término que PMI utiliza para referirse a productos que proporcionan nicotina sin quemar tabaco. Estos productos liberan nicotina o emiten aerosoles que contienen niveles de constituyentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHCs) más bajos que los que se encuentran en el humo del cigarrillo y, por lo tanto, tienen el potencial de presentar menos riesgo de daño a los fumadores que cambian a estos productos en comparación con los que continúan fumando. Para ello, son fundamentales los productos de calentamiento de tabaco (HTP) o los productos sin combustión (HnB), los

cigarrillos de vapor electrónico y los productos orales, cada uno de los cuales emplea metodologías distintas para reducir el daño.

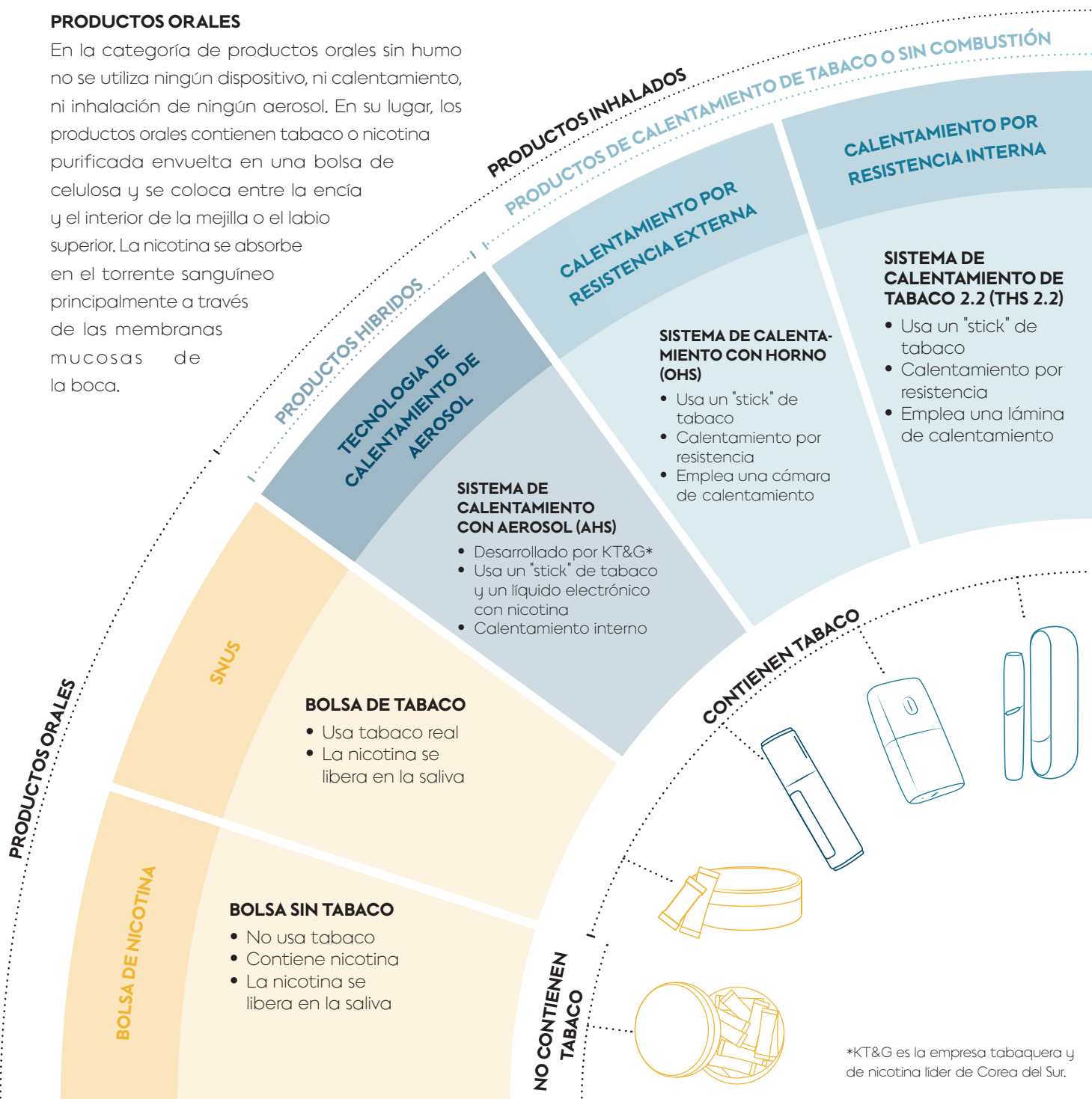
Nuestros productos sin humo se encuentran en varias etapas de desarrollo, evaluación científica o comercialización, y todos están diseñados para ofrecer a los fumadores adultos alternativas mejores a seguir fumando. Todos los productos recién desarrollados se someten a rigurosos tests. Este folleto resume los resultados científicos más representativos sobre nuestro HTP más importante: el sistema de calentamiento de tabaco (THS).



La tecnología en la que se basan nuestros productos sin humo

PRODUCTOS ORALES

En la categoría de productos orales sin humo no se utiliza ningún dispositivo, ni calentamiento, ni inhalación de ningún aerosol. En su lugar, los productos orales contienen tabaco o nicotina purificada envuelta en una bolsa de celulosa y se coloca entre la encía y el interior de la mejilla o el labio superior. La nicotina se absorbe en el torrente sanguíneo principalmente a través de las membranas mucosas de la boca.

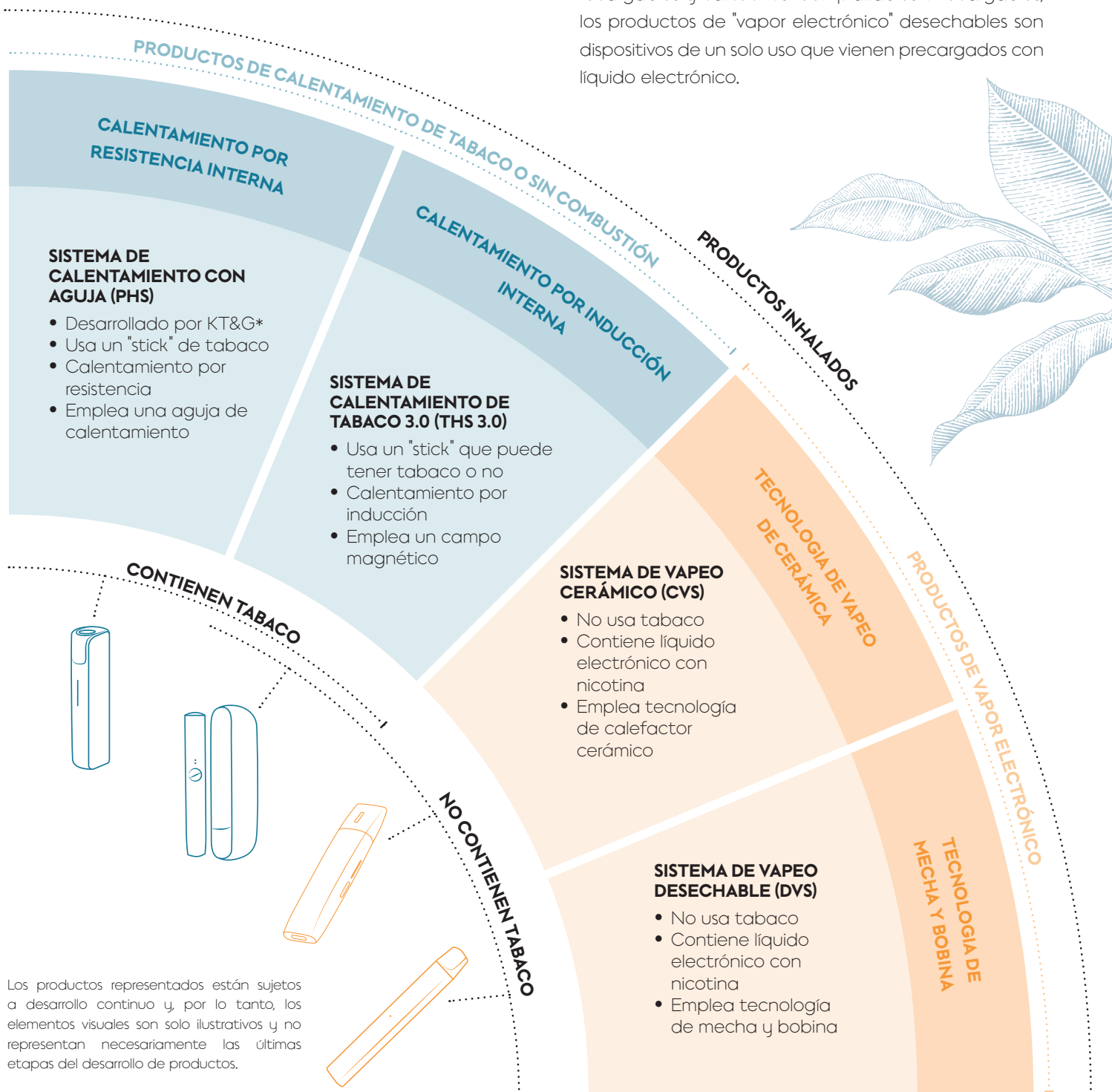


PRODUCTOS DE CALENTAMIENTO DE TABACO O SIN COMBUSTIÓN

Nuestros HTP, también conocidos como productos HnB, calientan eléctricamente el tabaco o un sustrato de nicotina mediante el uso de calentamiento inductivo o resistivo, lo suficiente para liberar un aerosol que contiene nicotina sin quemar.

PRODUCTOS DE VAPOR ELECTRÓNICO

Los productos de "vapor electrónico" son dispositivos alimentados por batería, conocidos comúnmente como cigarrillos electrónicos, los cuales vaporizan una solución líquida que contiene nicotina y sabores para crear un aerosol inhalable. Mientras que los productos de "vapor electrónico" tradicionales vienen con baterías recargables y cartuchos reemplazables o recargables, los productos de "vapor electrónico" desechables son dispositivos de un solo uso que vienen precargados con líquido electrónico.

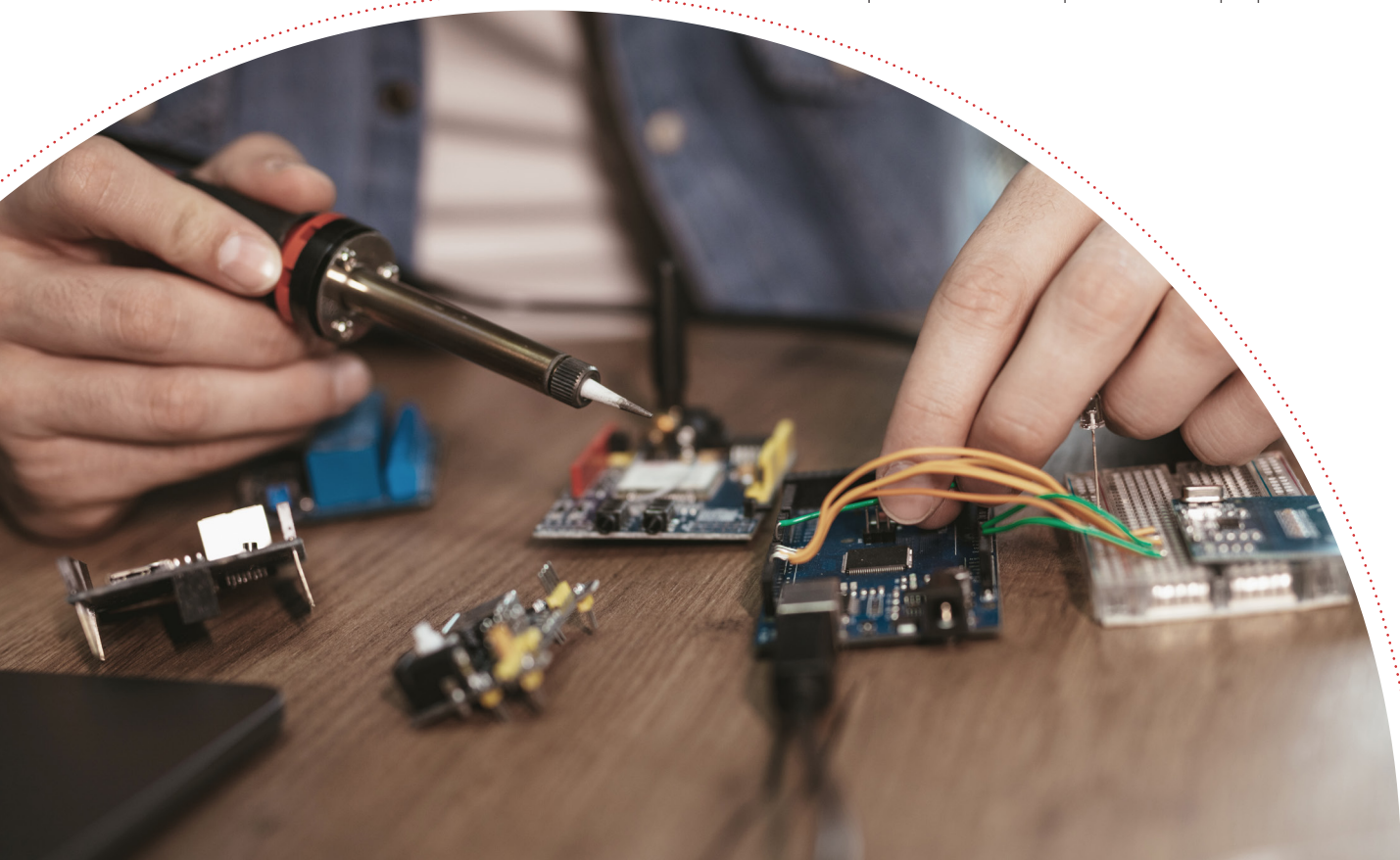


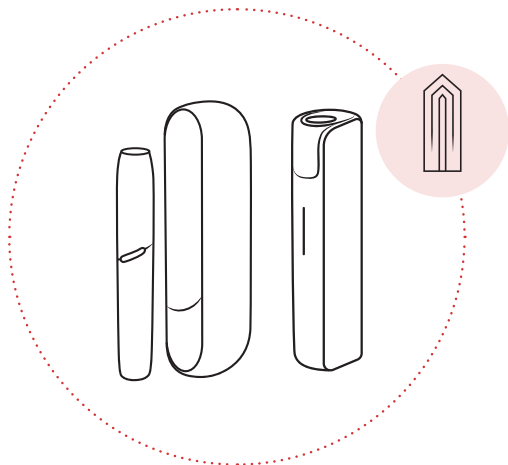
La tecnología en la que se basan nuestros productos sin humo

TECNOLOGÍAS DE CALENTAMIENTO DE TABACO

Los HTP —o productos HnB— son una categoría de productos que calientan el tabaco en lugar de quemarlo.

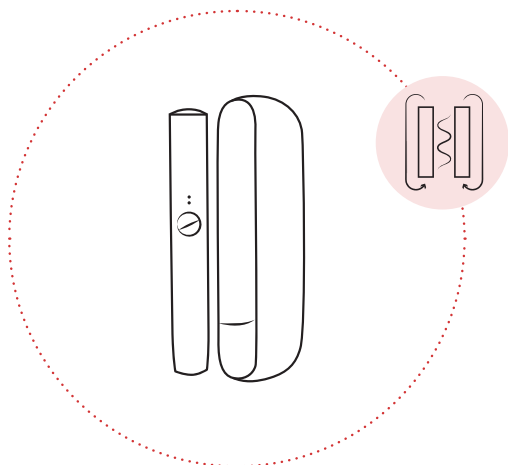
Los HTP tienen como objetivo reducir significativamente - en comparación con los cigarrillos- la emisión de sustancias químicas nocivas asociadas a la combustión. Los HTP típicamente consisten en un dispositivo electrónico y una unidad consumible que contiene un tapón de tabaco hecho de hojas de tabaco molidas y reconstituidas para formar una lámina rizada o un sustrato que no es de tabaco infundido con nicotina. Esta categoría innovadora y en continua evolución incluye productos que varían con respecto al perfil de temperatura, la fuente de calor, la forma en que se procesa el tabaco (por ejemplo, ingredientes de tabaco seco, húmedo o líquido) o incluso la presencia del propio tabaco.





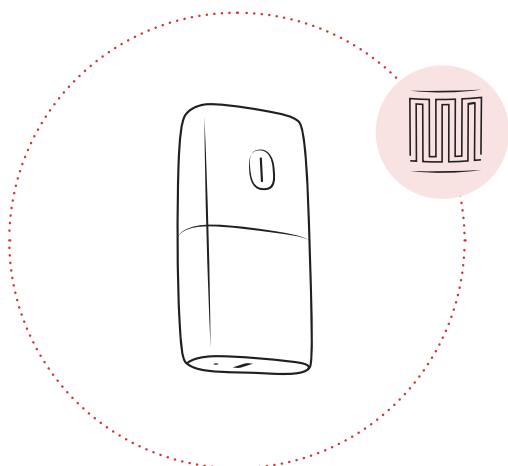
TECNOLOGIA DE CALENTAMIENTO RESISTIVO INTERNO *

Usa una lámina o aguja de calentamiento que se inserta directamente en el tapón de tabaco de la unidad consumible. Una vez encendida, la lámina de calentamiento calienta el tabaco radialmente hacia fuera desde el centro del tapón de tabaco mientras también vigila su temperatura para evitar que se queme y asegurar un sabor consistente.



TECNOLOGIA DE CALENTAMIENTO POR INDUCCIÓN INTERNA **

Emplea un campo magnético para calentar el tapón de tabaco o el sustrato sin tabaco*** de la unidad consumible. Cuando la unidad consumible se inserta dentro del dispositivo de calentamiento, una corriente eléctrica fluye a través de una bobina, creando un campo magnético que transfiere energía en forma de calor a un elemento de calentamiento -conocido como susceptor- que se localiza en el centro del tapón de tabaco o del sustrato, y los calienta desde el interior.



TECNOLOGIA DE CALENTAMIENTO RESISTIVO EXTERNO ****

Emplea un calentador resistivo que rodea el "stick" de tabaco y calienta su superficie externa. El calefactor externo está hecho de guías flexibles de acero inoxidable de poliimida envueltas alrededor de un tubo de acero inoxidable, con una carcasa térmica aislante alrededor.

* Los productos desarrollados con tecnología de láminas incluyen THS 2.2, también conocido comercialmente como IQOS 3 u Originals.

** El producto desarrollado con tecnología de inducción es THS 3.0, también conocido comercialmente como IQOS ILUMA.

*** Además de los "sticks" de tabaco especialmente diseñados para usarse con tecnología de inducción, hemos desarrollado "sticks" que contienen nicotina pero no tabaco. Cuando se calientan, emiten un aerosol que contiene nicotina. Estos "sticks" sin tabaco se conocen comercialmente como LEVIA.

**** El producto desarrollado con tecnología de calentamiento externo es BONDS by IQOS.

TECNOLOGÍAS DE VAPOR ELECTRÓNICO

Dentro de nuestra cartera de productos sin humo, ofrecemos una gama de productos de vapor electrónico o vapeadores, también conocidos como cigarrillos electrónicos.

Los cigarrillos electrónicos son dispositivos portátiles que funcionan con baterías y que generan un aerosol inhalable al calentar una solución líquida que contiene nicotina y sabores.

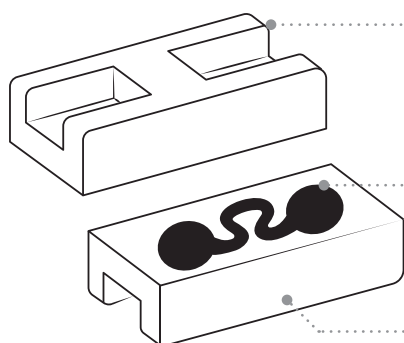
TECNOLOGIA DE MECHA Y BOBINA *

La mecha es una tira de material poroso hecha de algodón orgánico que utiliza capilaridad para atraer un líquido electrónico sobre un elemento de calentamiento de bobina. La bobina calienta el líquido para cigarrillos electrónicos hasta que todos sus compuestos químicos se evaporan en la fase gaseosa. La fase gaseosa se enfría después rápidamente, lo que conduce a la condensación de vapor en gotas de líquido que forman el aerosol.

TECNOLOGIA DE VAPEO CERÁMICO **

El calentador en esta tecnología de vapeo presenta un sustrato microporoso cerámico con una pista de calentamiento metálica impresa.

El innovador diseño en forma de H del calentador aumenta el área de la superficie de suministro de líquido electrónico, lo que permite una alimentación sostenida del líquido electrónico a la pista de calentamiento metálica durante el proceso de calentamiento.



CUERPO DE CERÁMICA

Estructura en forma de H en la parte frontal del calentador en contacto con la formulación de líquido electrónico.

PISTA DE CALENTAMIENTO

Impresa en la parte posterior del cuerpo de cerámica.

CUERPO DE CERÁMICA

* El producto desarrollado con tecnología de mecha y bobina es el sistema de vapeo desechable (DVS), comercializado como VEEV NOW.

** El producto desarrollado con esta tecnología de vapeo es el sistema de vapeo cerámico (CVS), comercializado como VEEV ONE.



TECNOLOGIA DE PRODUCTOS ORALES

Nuestros productos orales son bolsas que no implican un dispositivo, calentamiento o inhalación de un aerosol.

En su lugar, estas bolsas están diseñadas para colocarse entre la encía y el interior de la mejilla o el labio superior, permitiendo la absorción de nicotina a través de las membranas mucosas orales antes de entrar en el torrente sanguíneo.

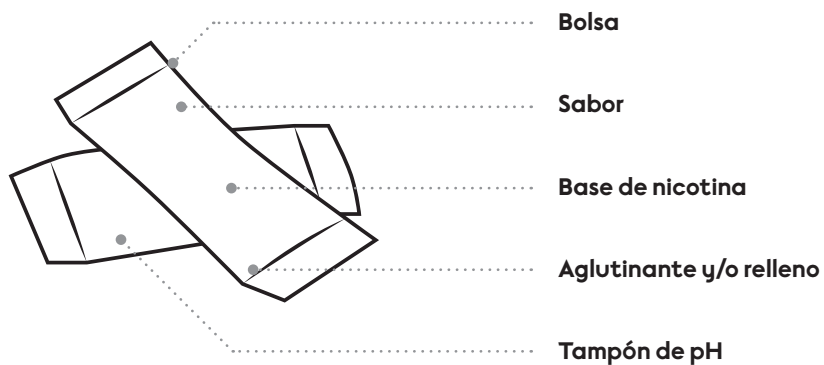
SNUS*

Un tipo de tabaco húmedo que contiene tabaco finamente molido, sal, agua y saborizantes.

BOLSA DE NICOTINA**

No contiene tabaco.

Se fabrica típicamente a partir de compuestos orgánicos de celulosa, y contiene nicotina de grado farmacéutico, tampón de pH, agua, saborizantes y fibras de origen vegetal (como relleno).



* Los Snus se comercializan bajo varias marcas afiliadas, como General.

** Las bolsas de nicotina se comercializan bajo nuestra marca afiliada ZYN.



PROFUNDIZANDO EN NUESTROS **RESULTADOS**

La totalidad de la evidencia recopilada hasta el momento demuestra que el sistema de calentamiento de tabaco (THS) es una mejor opción para los fumadores adultos que de otra manera continuarían fumando cigarrillos, y que cambiar completamente a THS presenta un menor riesgo de daño que continuar fumando.

Más información en
PMIScience.com



En la siguiente sección profundizaremos en muchos de nuestros resultados clave para el THS (versión 2.2): desde la ausencia de combustión hasta el impacto positivo en la salud de los fumadores. También exploraremos los patrones de uso después del lanzamiento del producto.



ESTUDIOS DE AEROSOLES

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



ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

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



ESTUDIOS CLÍNICOS

- 33** Absorción de nicotina
- 34** Reducción de la exposición a sustancias químicas nocivas
- 36** Impacto positivo en la salud de los fumadores



ESTUDIOS DE PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO

- 38** Intención de uso
- 39** Comportamiento de uso
- 40** Riesgo percibido del THS y comportamiento de cambio



ESTUDIOS A LARGO PLAZO

- 42** Modelo de impacto en la salud de la población
- 43** La mayoría de los usuarios de THS dejan de fumar cigarrillos y usan solo THS

Nuestro enfoque científico

En PMI, nuestra evaluación científica se basa en un enfoque colaborativo y en la experiencia en múltiples campos, como químico, biológico, clínico, médico, conductual y ciencias de los datos.

Nuestras prácticas están inspiradas en la industria farmacéutica y están alineadas con el borrador de la guía para solicitudes de productos de tabaco de riesgo modificado (MRTP) publicada por el Centro de Productos de Tabaco de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. en 2012.⁵ Aquí encontrará más información sobre cómo llevamos a cabo nuestra investigación de productos sin humo y podrá explorar los resultados de nuestros estudios.



Estudios de aerosoles



Estudios toxicológicos



Estudios clínicos

La investigación de aerosoles es una parte fundamental de nuestra evaluación de productos sin humo.

Nuestros productos sin humo están desarrollados para evitar la combustión del tabaco. Los estudios de la física y química de los aerosoles que llevamos a cabo tienen como objetivo confirmar que no se produce combustión y confirmar para cada producto que el aerosol resultante contiene niveles más bajos de HPHCs en comparación con el humo de cigarrillo. La investigación de aerosoles también incluye estudios sobre los efectos de los productos sin humo en la calidad del aire interior.

Después de demostrar que un producto genera niveles más bajos de HPHCs en comparación con los niveles encontrados en el humo de los cigarrillos, llevamos a cabo una investigación toxicológica.

Esto ayuda a traducir la evaluación del aerosol en una estimación del potencial de reducción del riesgo de un producto sin humo. Son necesarios algunos estudios de toxicología antes de que puedan comenzar los estudios clínicos. La toxicología responde a la pregunta de si las emisiones de productos libres de humo son tóxicas para las células y otros sistemas modelo en comparación con las emisiones de los cigarrillos y permite a los científicos comprender los procesos biológicos que se producen desde la exposición hasta el inicio de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco.

Una vez que se ha demostrado en estudios de laboratorio que un producto es menos tóxico, podemos comenzar los estudios clínicos.

Los estudios clínicos proporcionan datos en humanos sobre el uso y la aceptación de nuestros productos libres de humo y sobre su potencial para reducir la exposición a sustancias químicas nocivas (HPHCs) y para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el hábito de fumar, en comparación con seguir fumando.



Estudios de 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 positivo general en la salud pública, no es suficiente saber si un producto sin humo tiene un perfil de riesgo reducido en comparación con los cigarrillos.

Es igualmente importante que estos productos los utilice el público adecuado: fumadores adultos que de otro modo seguirían fumando.

Además, los fumadores deben comprender que dejar de fumar es la mejor manera de reducir los riesgos para la salud relacionados con el tabaquismo.



Estudios a largo plazo

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

Esta área de investigación incluye estudios posteriores a la comercialización, vigilancia de la seguridad, estudios clínicos y estudios epidemiológicos para perfeccionar continuamente nuestra comprensión del potencial de reducción de riesgos de nuestros productos.

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 EPOC, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de pulmón.

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 HPHCs 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 con el fin de coordinar y guiar las actividades que tienen como objetivo garantizar la calidad y la integridad del producto durante todo su ciclo de vida, desde la concepción hasta la comercialización.

No hay combustión en el THS



Los resultados de las investigaciones científicas demuestran que la causa principal de las enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco son los altos niveles de HPHCs en el humo que se forma durante la combustión del tabaco.

Durante la calada de un cigarrillo, la temperatura aumenta hasta más de 800 °C en la punta.⁶ La combustión del tabaco provoca la formación de humo (que contiene altos niveles de HPHCs), calor y cenizas.

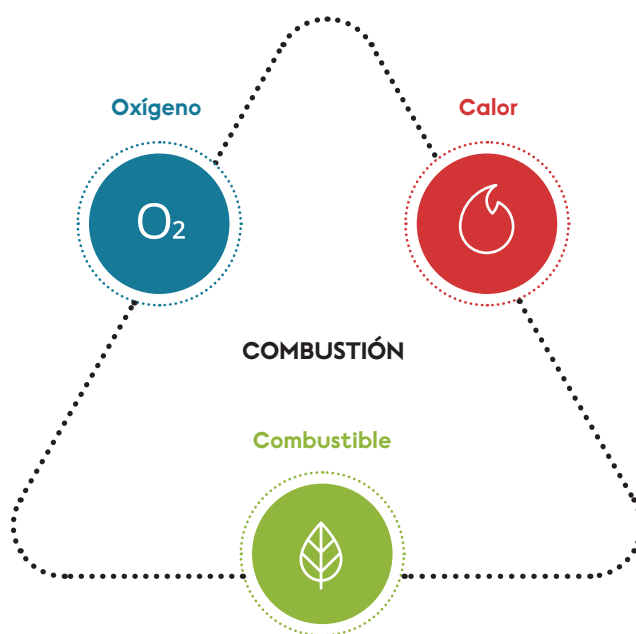
Hemos llevado a cabo numerosos estudios que demuestran la ausencia de combustión en el sistema THS, incluyendo mediciones de temperatura, estudios que demuestran ausencia de procesos exotérmicos netos y mediciones de componentes que representan marcadores típicos de combustión.⁷

Nuestros estudios también respaldan que el aerosol del THS no contiene las partículas sólidas que se producen cuando se quema tabaco.⁸ Además, dado que la combustión requiere oxígeno, hemos probado el THS en una atmósfera libre de 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.

FIGURA 4:

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



No se produce combustión durante el uso del THS.



¿SABIA QUE...?

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?

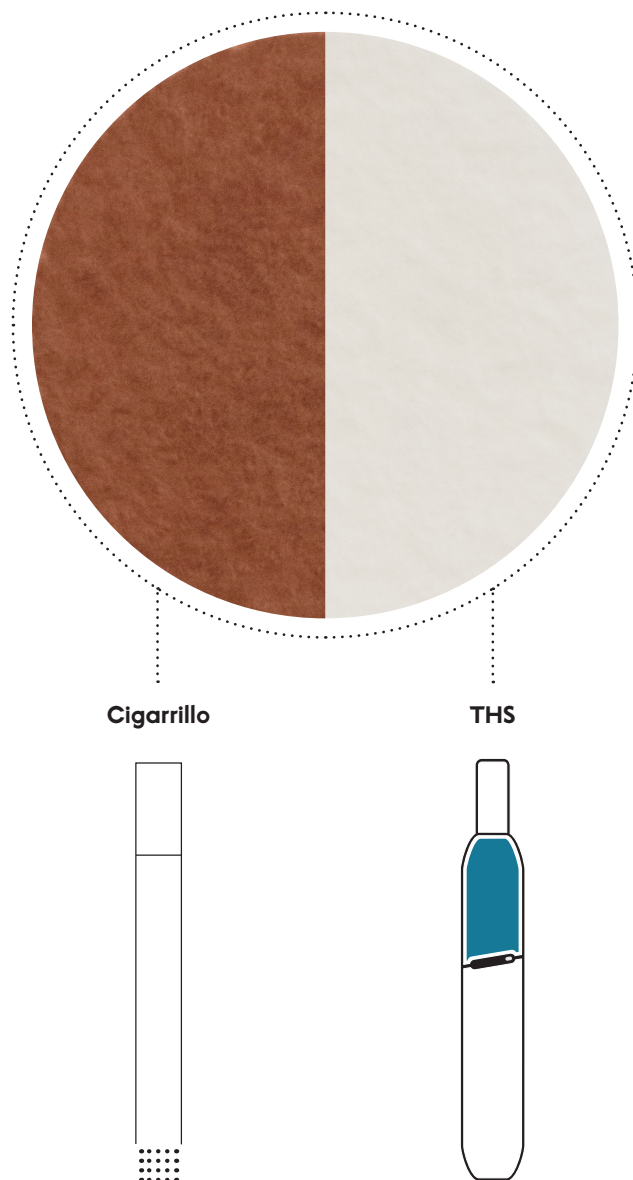
Si solo tenemos en cuenta el peso, no, no lo es. Fuera de contexto, el peso no da ninguna indicación del contenido de residuos ni del riesgo de daños, ya que se desconoce el nivel de sustancias tóxicas dentro de ese peso, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluye que: "Aunque diversos organismos incluyen el alquitrán en sus políticas reguladoras, este no se encuentra en la lista de principales 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 cual limita la posibilidad de efectuar pruebas y mediciones con validez".⁹

Además, 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 HPHCs 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 5:

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 laboratorio (1 unidad por producto, régimen de aerosol ISO 20778:2018).

ALMOHADILLAS DE FILTRO DE LABORATORIO



Escanee este código para conocer la diferencia entre el humo del cigarrillo y el aerosol de THS.

Reducción de las emisiones de sustancias químicas nocivas

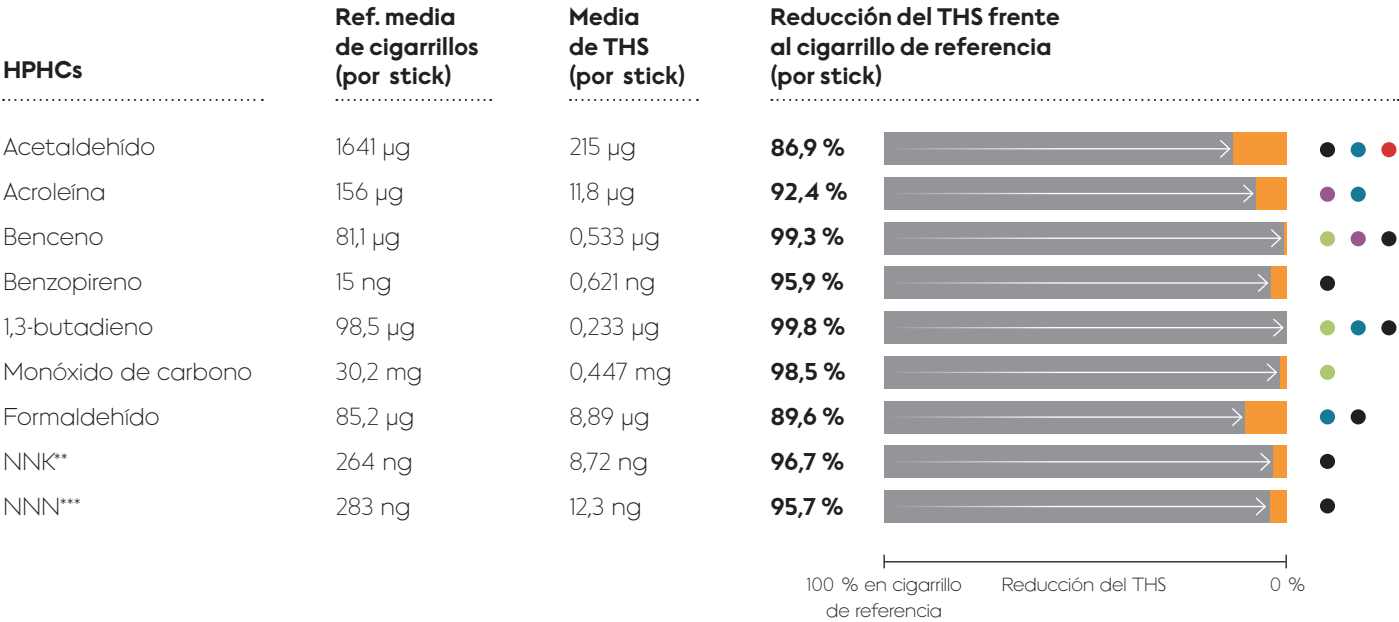
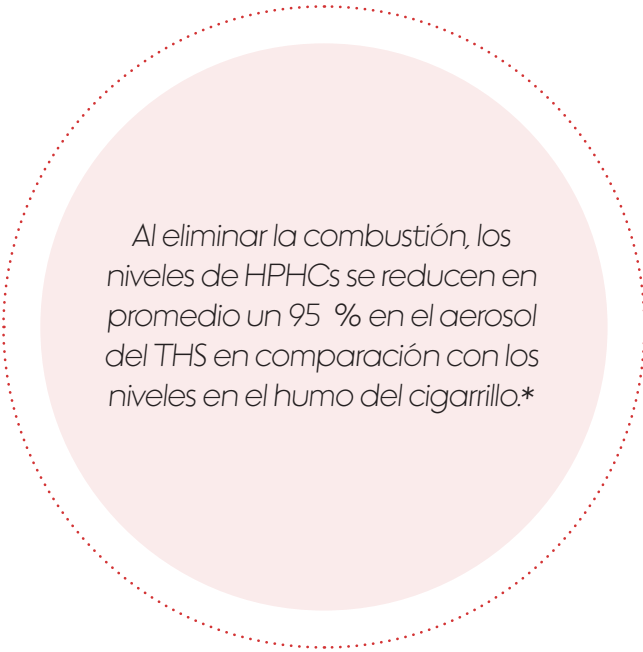


Composición química del aerosol: análisis focalizado

Medimos una serie de sustancias químicas nocivas (HPHCs) en el aerosol del THS y las comparamos con los niveles encontrados en el humo de un cigarrillo de referencia estándar (3R4F).¹⁰ De media, observamos una reducción del 95 % en los niveles de HPHCs según las listas de HPHCs reconocidas.

FIGURA 6:

Esta figura ilustra las reducciones de HPHCs, según se enumeran en la lista de la OMS 9,¹¹ presentes en el aerosol de THS en comparación con el humo del cigarrillo.



*Basado en la lista OMS 9.¹¹
Nitrosaminas específicas del tabaco:
**NNK: 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona
***NNN: N-nitrosornicotina
Los rendimientos se obtienen bajo el régimen de tests intensivos de Health Canada.

Clasificación de sustancias tóxicas basada en la lista de la FDA establecida.¹²

- Carcinógenos
- Sustancias tóxicas respiratorias
- Sustancias tóxicas cardiovasculares
- Sustancias tóxicas para la reproducción o el desarrollo
- Adictivo

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.¹³

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 estándares 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 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 3R4F.

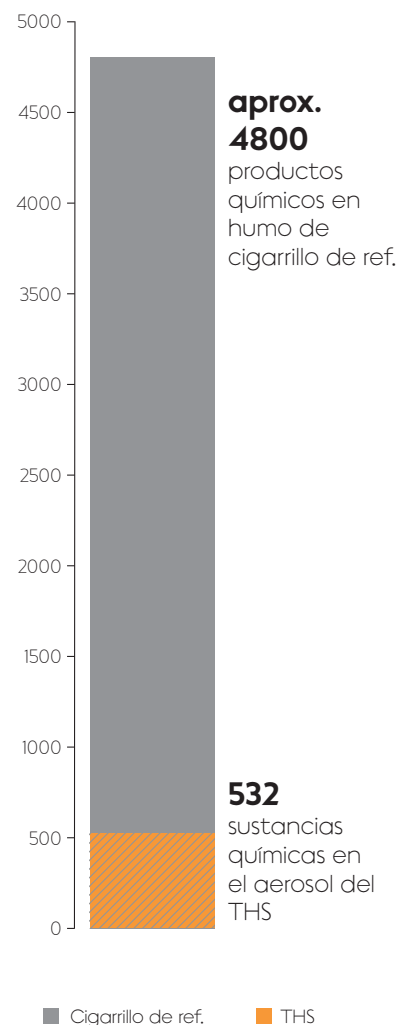
Los compuestos que resultaron ser significativamente de nivel más alto en el aerosol del THS en comparación con el humo de cigarrillo —incluidos tres compuestos que eran exclusivos del aerosol del THS (todos con concentraciones < 100 ng/unidad de calentamiento de tabaco)— fueron sometidos a evaluación 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)".¹⁴

Además, para minimizar las diferencias entre los elementos del test se efectuó un cribado diferencial no focalizado mediante el uso de la misma estructura de mezcla de tabaco tanto en THS como en un cigarrillo. No se detectaron compuestos principales presentes en el aerosol de THS que estuvieran ausentes en el humo del cigarrillo.¹⁵

FIGURA 7:

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 3R4F (≥ 100 ng/unidad de calentamiento de tabaco).



Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se ha llevado a cabo una caracterización química tan exhaustiva y en profundidad de la composición del aerosol de un HTP. 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.

Sin efectos adversos en la calidad general del aire de interiores



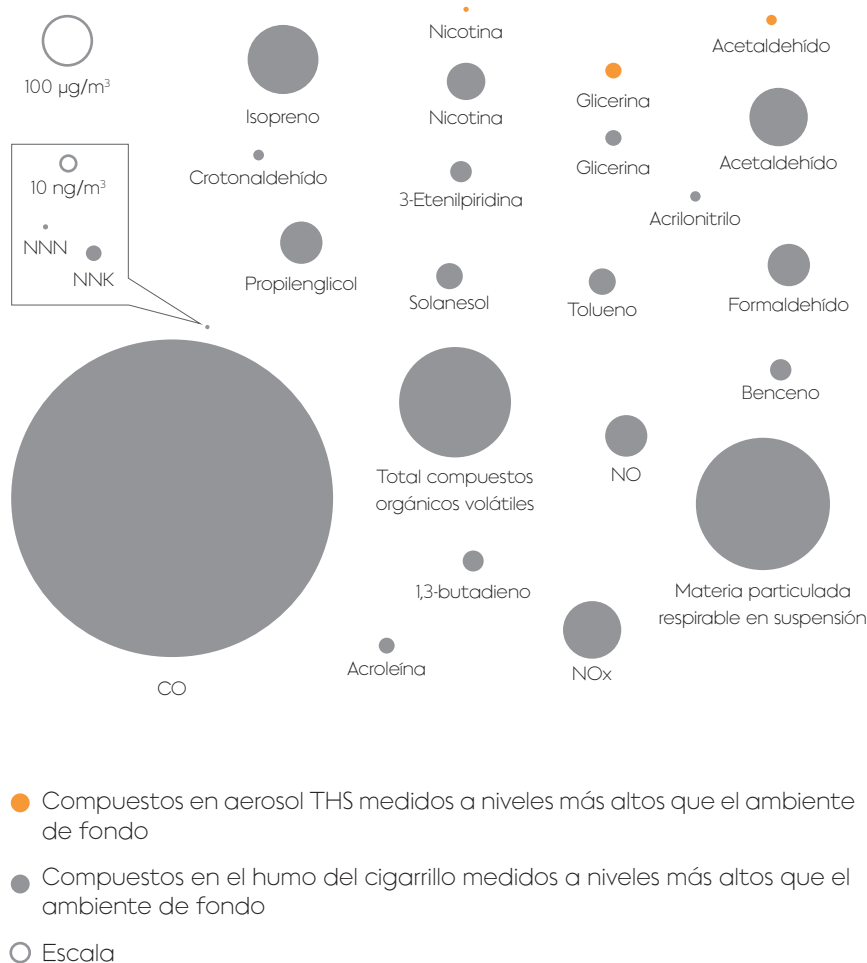
La medición de los marcadores de la calidad del aire de acuerdo con las directrices internacionales permite evaluar la calidad del aire de interiores.

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 de la sala que designamos para 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.^{16 17 18}

FIGURA 8:

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 de interior.



El uso del THS en interiores, donde se respetan las normas de ventilación adecuada, no afecta negativamente a la calidad general del aire de interior.

Nicotina



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 relacionan 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.

La nicotina empleada en productos farmacéuticos (terapias de reemplazo de la nicotina, NRTs) 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. Las personas que no consumen nicotina no deben utilizar productos con 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 EPOC, cáncer de pulmón o enfermedades

cardiovasculares— están causadas principalmente por la inhalación de HPHCs que se forman en gran medida cuando se quema el tabaco, no por la nicotina en sí misma.

La nicotina es un factor crucial, junto con el gusto, la experiencia sensorial y las características rituales, para animar a los fumadores adultos a cambiar a alternativas sin humo.

Son los miles de productos químicos contenidos en el tabaco y el humo del tabaco los que hacen que el consumo de tabaco sea tan mortal. Esta mezcla tóxica de sustancias químicas —no la nicotina en sí— causa efectos graves sobre la salud, incluidas enfermedades pulmonares mortales y cáncer.¹⁹



Reducción de la toxicidad



Estudios toxicológicos proporcionan buenos indicios sobre el potencial de reducción del riesgo de un producto libre de humo y nos dan la confianza para avanzar con los estudios clínicos.

Desde el punto de vista regulatorio, el objetivo principal de ciertos ensayos de toxicología —como los ensayos de captación de rojo neutro, Ames y linfoma de ratón— es proporcionar datos a las agencias reguladoras sobre si nuestros productos cumplen los criterios de aceptabilidad definidos. Estos criterios incluyen requisitos de fabricación y son un requisito previo para los estudios clínicos. También llevamos la evaluación toxicológica un paso más allá utilizando la toxicología de sistemas, que busca explicar la relación —o mecanismo— que conecta la exposición inicial con los efectos resultantes.

Efectuamos una serie de estudios toxicológicos regulatorios para comparar la toxicidad del aerosol del THS con la del humo del 3R4F. En nuestros laboratorios, observamos una reducción sustancial de la toxicidad del aerosol de THS en comparación con el humo del cigarrillo.¹⁰

Los estudios muestran una reducción sustancial de la toxicidad del aerosol del THS en comparación con la del humo del cigarrillo.

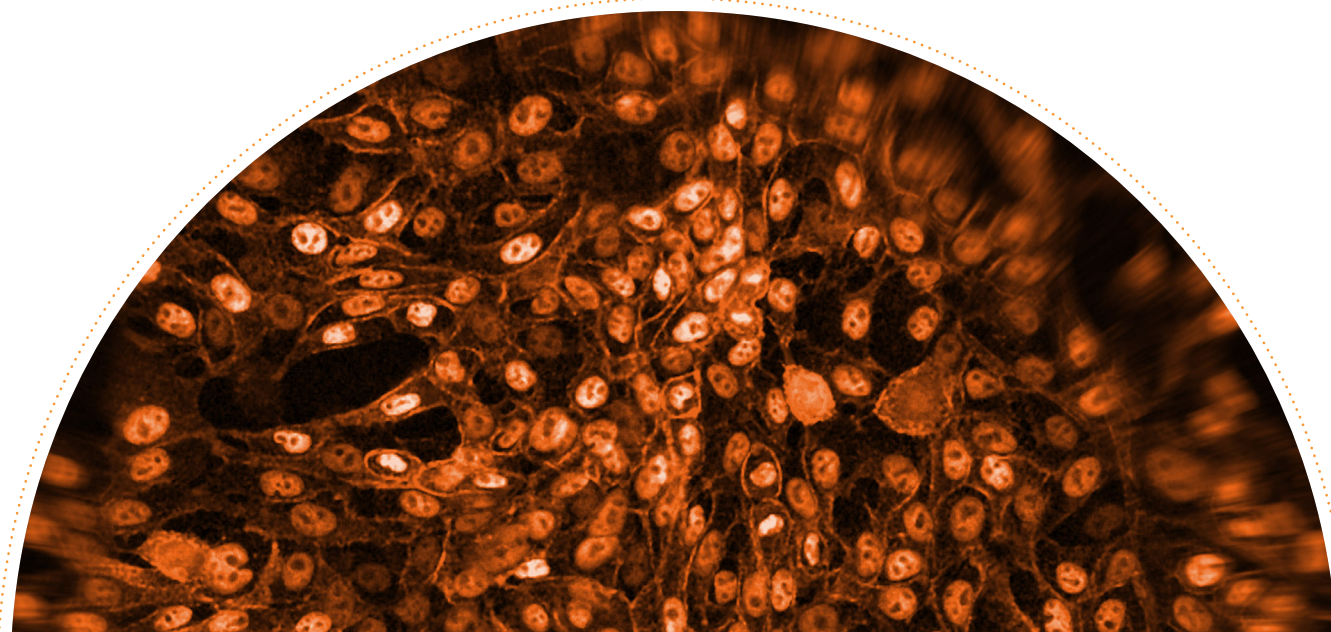
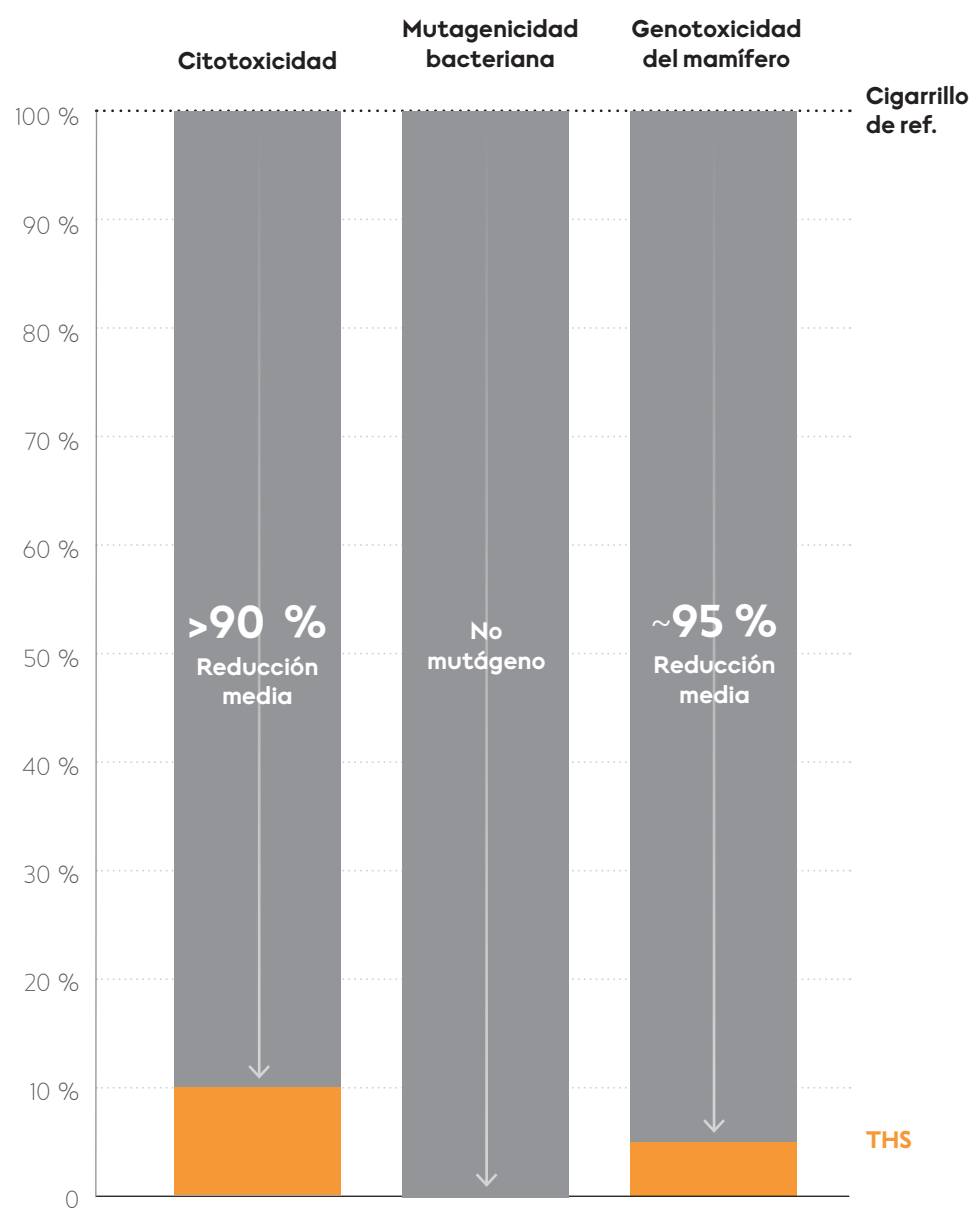




FIGURA 9:

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



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.

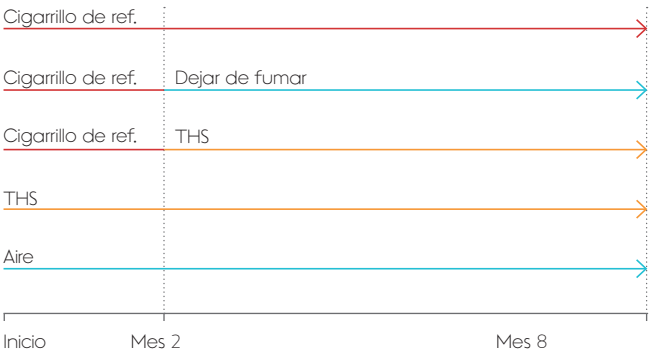
En este estudio se exponía a los ratones al humo del 3R4F o al aerosol del THS durante 8 meses. En primer lugar, se expuso a un grupo de ratones durante dos meses al humo del 3R4F, y después de forma aleatoria al aerosol del THS (sustitución) o al aire puro (dejar de fumar). El cambio al aerosol del THS tras dos meses de exposición al humo del 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.²⁰

El cambio a THS redujo el impacto en los mecanismos biológicos y en los indicadores de enfermedad asociados a EPOC y a ECV en comparación con seguir fumando en un modelo de laboratorio.

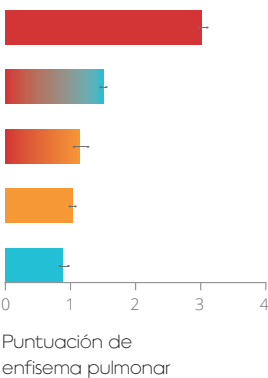
FIGURA 10: MENOR RIESGO DE EPOC Y ECV

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.

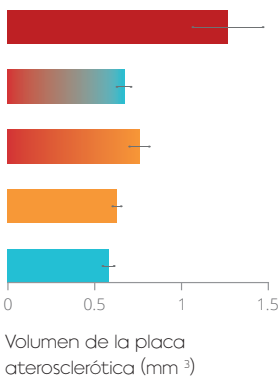
TIEMPO DE EXPOSICIÓN



(A) EPOC



(B) ECV





Efectos sobre el riesgo de cáncer de pulmón

A diferencia del humo del cigarrillo, el aerosol del THS no produce un aumento de la incidencia y multiplicidad de tumores pulmonares en un modelo de laboratorio.

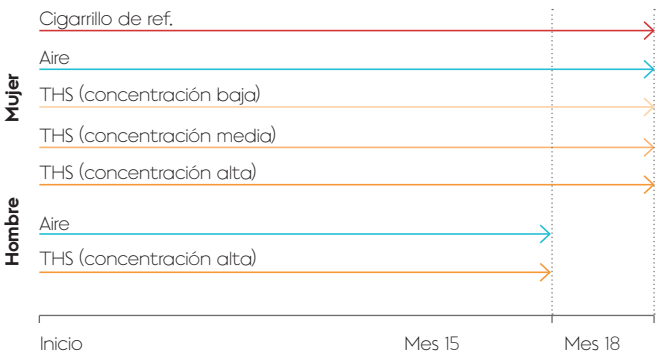
Se llevó a cabo un estudio comparando los efectos cancerígenos del aerosol del THS con los del humo del 3R4F a lo largo de la vida (18 meses) de ratones A/J.

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 los ratones expuestos al aerosol del THS que en aquellos expuestos al humo del 3R4F. La incidencia y la multiplicidad fueron similares en los ratones expuestos al aire puro y en los expuestos al aerosol del THS.^{21 22}

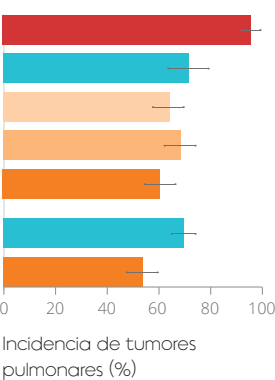
FIGURA 11: REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN

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 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.

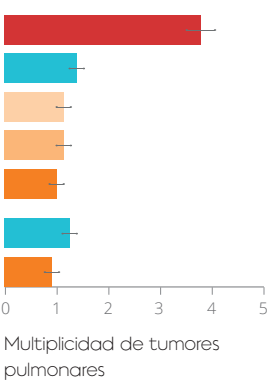
TIEMPO DE EXPOSICIÓN



(A) INCIDENCIA



(B) MULTIPLICIDAD



Menos manchas en los dientes

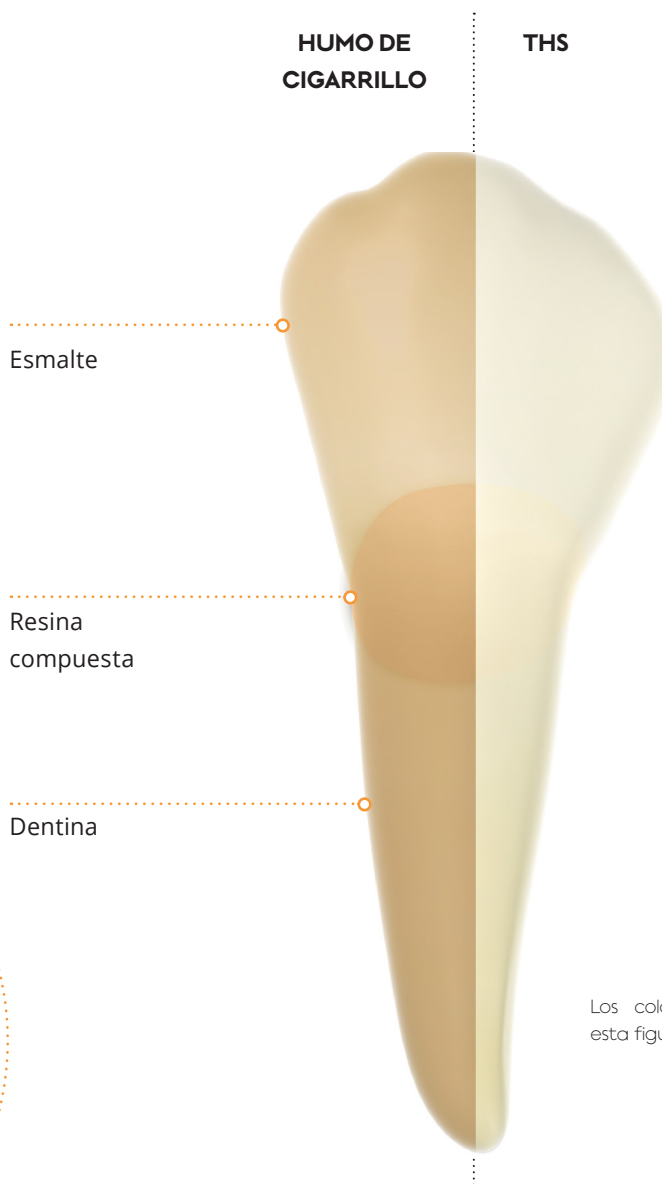


Nuestros estudios sobre la dentadura humana demuestran los efectos reducidos en la decoloración con el aerosol del THS en comparación con el humo del 3R4F.

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.²³

FIGURA 12:

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 THS decolora los dientes significativamente menos que el humo del cigarrillo.

Los colores representados en esta figura son solo orientativos.

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.²⁴

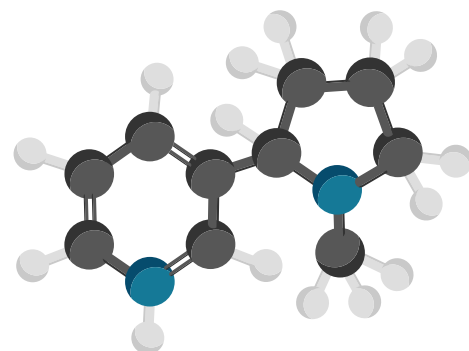
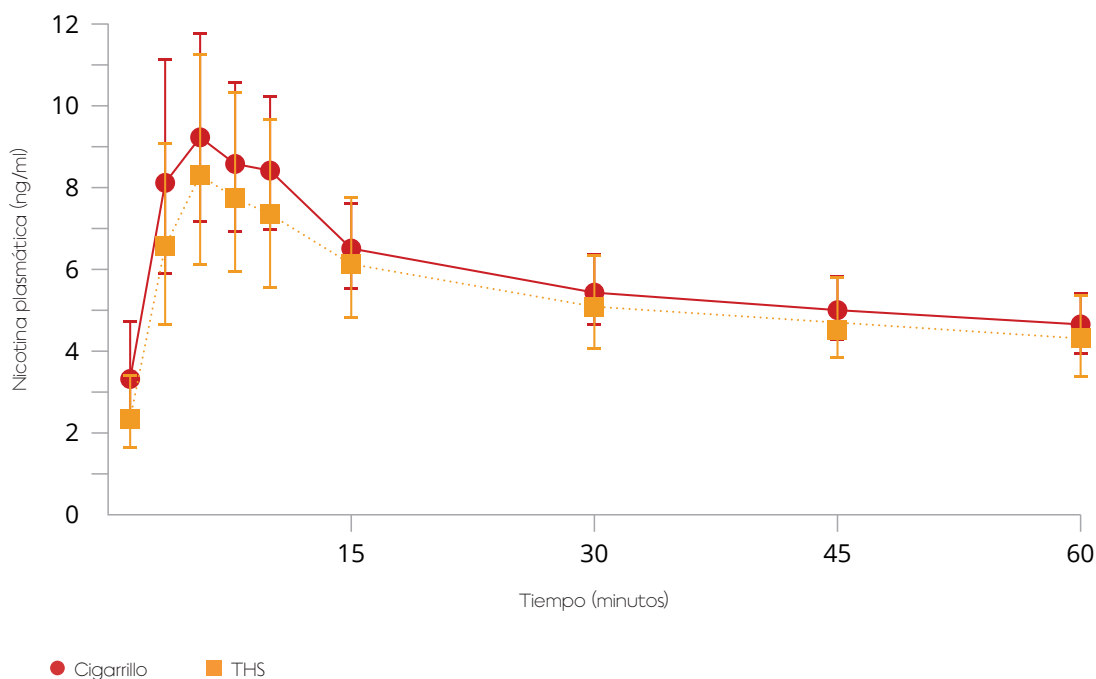


FIGURA 13:

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



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 HPHCs.

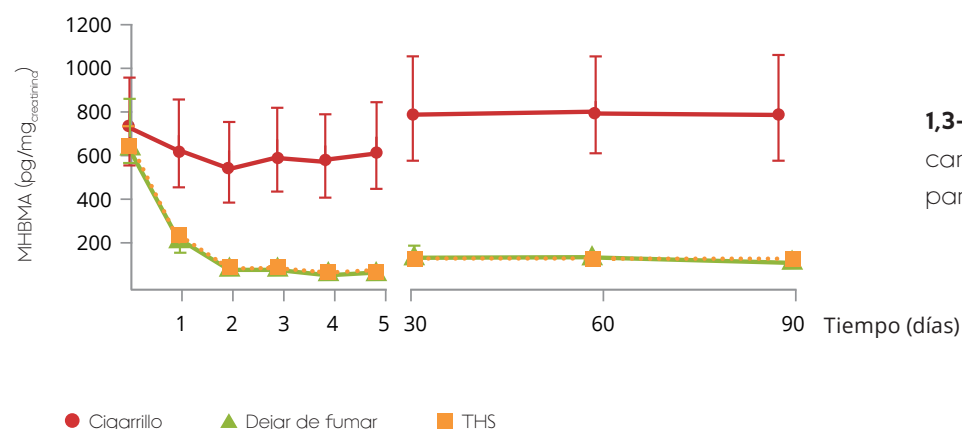
Descubrimos que los niveles de 15 biomarcadores de exposición en los participantes que cambiaron completamente al THS eran comparables a los de aquellos que dejaron de fumar durante el estudio. En ambos casos, los niveles se mantuvieron significativamente por debajo de los observados en los sujetos que siguieron fumando durante el estudio.^{25,26}

Los fumadores que cambiaron totalmente a THS estaban expuestos a niveles significativamente más bajos de HPHCs en comparación con quienes seguían fumando durante el estudio.

FIGURA 14:

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.

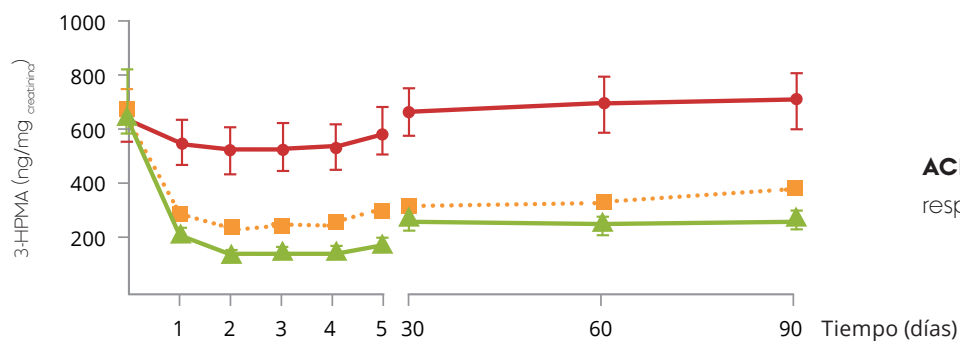
1,3-BUTADIENO*



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

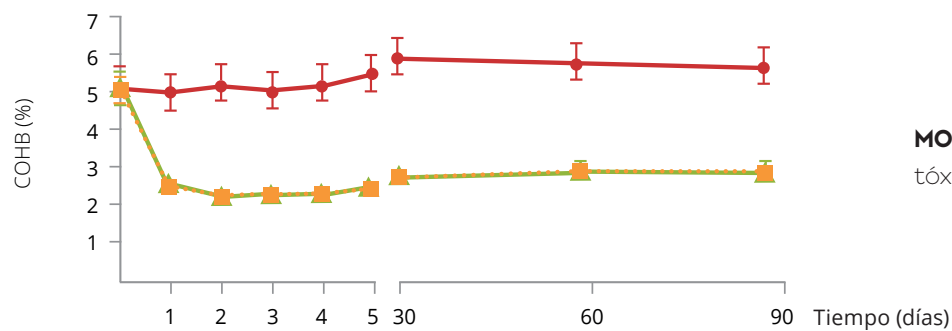


ACROLEINA*



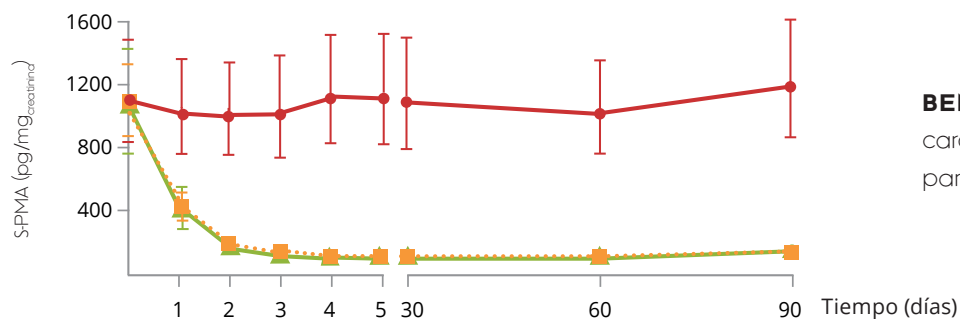
ACROLEINA se clasifica como tóxico respiratorio y cardiovascular.

MONÓXIDO DE CARBONO*



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

BENCENO*



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

● Cigarrillo ▲ Dejar de fumar ■ THS

* Niveles de biomarcadores detectados (estudio de 3 meses en Japón).

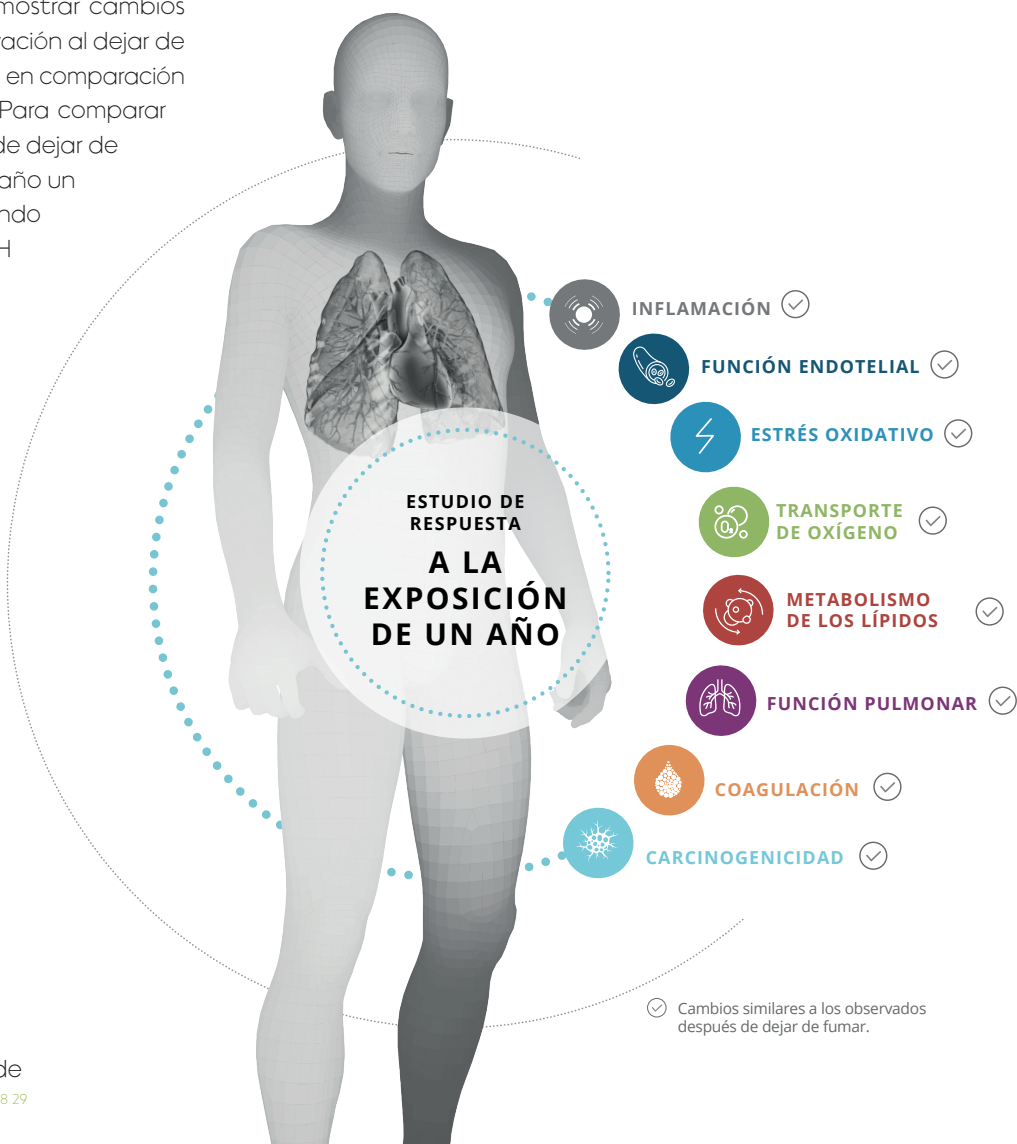
Impacto positivo en la salud de los fumadores



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.

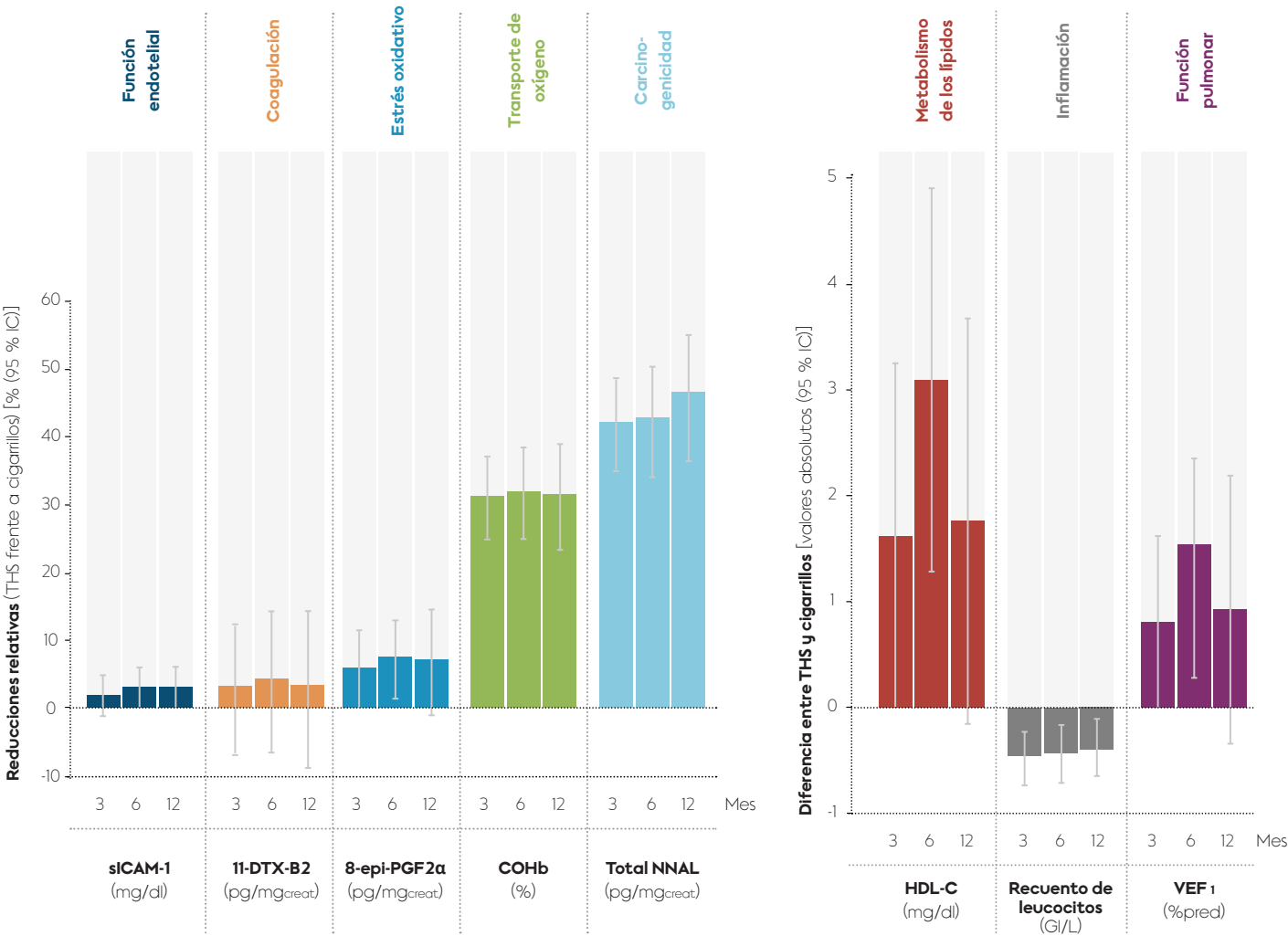
Nuestros estudios demostraron que los fumadores que sustituyeron los cigarrillos por THS durante 12 meses mostraban cambios favorables en los ocho BoPH, en el mismo sentido que los que dejaron de fumar. Encontramos que en los usuarios predominantes del THS, cuanto menor era el consumo concomitante de 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.^{27 28 29}





Los resultados clínicos ofrecen evidencia sobre el potencial del THS en la reducción del riesgo de desarrollar EPOC, ECV y cáncer en comparación con quienes continuaron 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.



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.

Además, los estudios también mostraron que los fumadores adultos entienden correctamente que el cambio a THS presenta menos riesgo de daño que continuar fumando cigarrillos, sin quedar 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 THS presenta menos riesgo de daños que continuar fumando cigarrillos.



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 observacional de 6 semanas sobre el uso real mostró que el 15 % de los fumadores cambió de fumar cigarrillos a usar exclusivamente o predominantemente el THS.³⁰ Los resultados del estudio también mostraron que la disponibilidad de THS no condujo a un aumento en el consumo total de productos de tabaco (THS y cigarrillos).

Los resultados del estudio de uso real de EE. UU. son similares a estudios previos a la comercialización 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 fumar cigarrillos a usar exclusivamente o predominantemente el THS.³¹ Hemos efectuado estudios posteriores a la comercialización de THS (bajo la marca IQOS) y los resultados del estudio muestran que estos estudios de uso real previos a la comercialización predijeron bien 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 THS.



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 los participantes eran usuarios de THS.³² Los participantes cumplieron cuestionarios

para evaluar sus percepciones y patrones de uso de THS durante un periodo de 48 semanas. Los resultados mostraron que las personas que mencionaron como motivos para usar THS su percepción de que este generaba menos HPHCs 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 y 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.

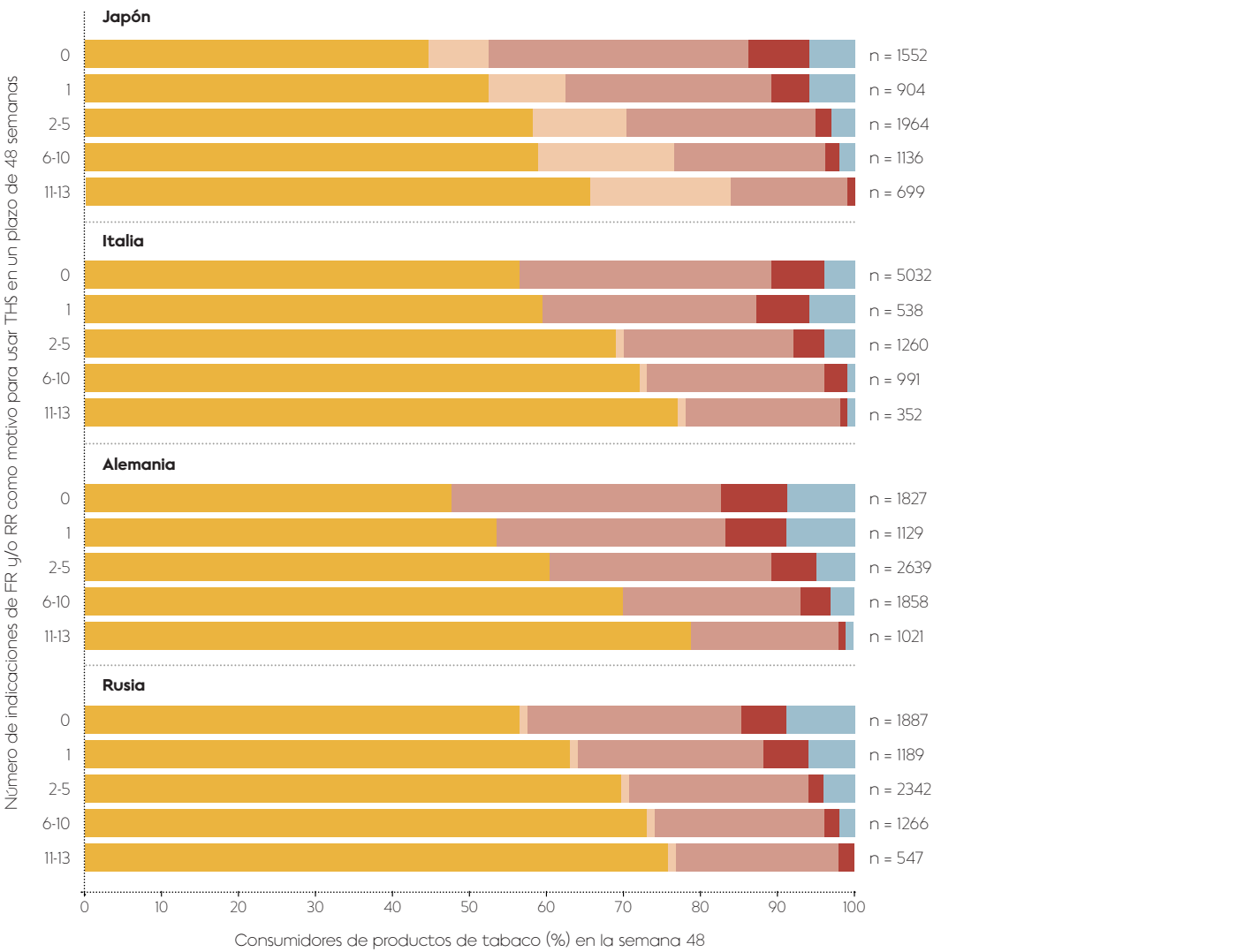


FIGURA 16:

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: se percibe una reducción de la formación de HPHCs;

RR: riesgo reducido de daño percibido.



■ 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.

Modelo de impacto en la salud de la **población**



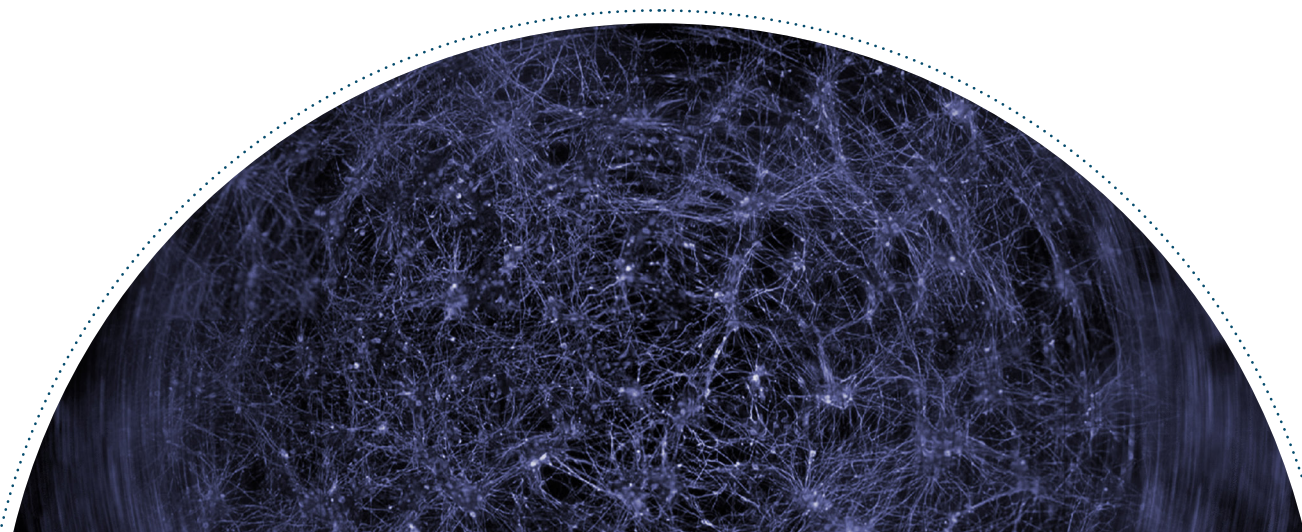
En PMI, desarrollamos un modelo epidemiológico basado en simulaciones matemáticas utilizando datos disponibles públicamente —el modelo de impacto en la salud de la población (PHIM)— con el objetivo de estimar, en ausencia de datos epidemiológicos, los posibles efectos en la salud pública de toda la población 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.³³ En un estudio llevado a cabo en 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 HTP. 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.



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^{34 35}, 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.

FIGURA 17:

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

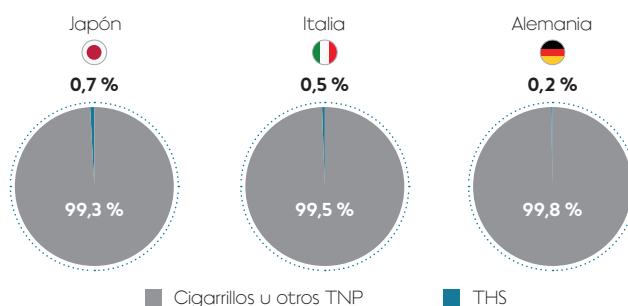
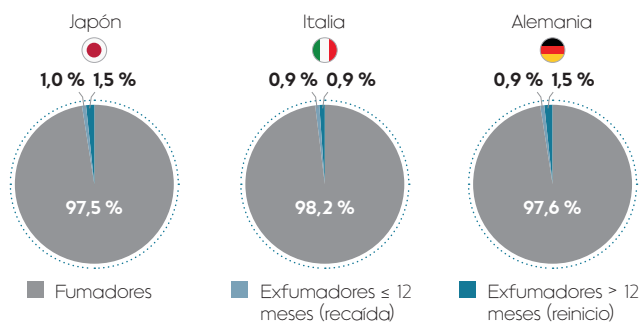


FIGURA 18:

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



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.

VALIDACIÓN DE NUESTRA INVESTIGACIÓN

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

EN ESTA SECCIÓN

- 45** Estudios gubernamentales
- 47** Revisiones independientes

Más información en
PMIScience.com



Estudios gubernamentales

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

*IQOS es el nombre comercial del THS.

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.³⁶

2019: Tras una evaluación exhaustiva de las solicitudes de productos de tabaco precomercialización de PMI, la FDA de EE. UU. confirmó que IQOS es adecuado para la protección de la salud pública y lo ha autorizado para su venta en EE. UU. "Apropiado para la protección de la salud pública" significa que, al observar la población en su conjunto, los nuevos productos no pueden suponer el mismo daño o un mayor daño para la salud pública 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.³⁷

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 evidencias científicas que PMI presentó a la FDA en diciembre de 2016 para respaldar su solicitud de autorización de MRTP.³⁸

2022: La FDA de EE. UU. autorizó el uso de afirmaciones de exposición reducida para una versión más reciente de IQOS.³⁹

2023: La FDA estadounidense aceptó la solicitud de renovación MRTP de PMI para IQOS.⁴⁰

COMITÉ DE TOXICIDAD (COT) DEL REINO UNIDO

2017: El Comité de Toxicidad del Reino Unido llevó a cabo una revisión de la evidencia disponible de dos productos HTPs, 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)".⁴¹

INSTITUTO PARA LA SALUD PÚBLICA DE INGLATERRA (PHE)

2018: El PHE publicó una revisión de la evidencia sobre los cigarrillos electrónicos y los HTPs y concluyó que es probable que los HTPs 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 HTPs podrían llegar a ser considerablemente menos nocivos que los cigarrillos de tabaco y más nocivos que los cigarrillos electrónicos.⁴²

INSTITUTO NACIONAL HOLANDÉS 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".⁴³

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.⁴⁴

INSTITUTO FEDERAL ALEMÁN PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS (BfR)

2018: El BfR publicó estudios de laboratorio sobre IQOS en Archives of Toxicology que demostraban que las reducciones en las sustancias tóxicas seleccionadas medidas por el instituto "probablemente reduzcan la exposición a las sustancias tóxicas".⁴⁵

2019: El BfR publicó un artículo titulado "Productos de tabaco calentado: una revisión de los conocimientos actuales y las evaluaciones iniciales", que confirma los resultados de su estudio anterior.⁴⁶

CONSEJO SUPERIOR DE SALUD DE BÉLGICA (SHC)

2020: El 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.⁴⁷



Revisiones independientes

Durante los últimos años, un número creciente de organizaciones e instituciones han iniciado o completado estudios sobre nuestros productos libres de humo o sobre las metodologías y resultados que los respaldan.

El número de estudios independientes sobre productos de calentamiento de tabaco publicados cada año —muchos de ellos sobre productos sin combustión de PMI— ha aumentado significativamente en los últimos años, como se muestra en PMIScience.com.

En general, estos estudios confirman elementos importantes de los resultados de nuestra investigación. También puede haber diferencias entre los estudios, como resultados diferentes,

interpretaciones de datos, diferencias metodológicas y diferencias en cómo se extraen las conclusiones.

Los estudios individuales, independientemente de lo bien diseñados que estén, solo pueden contar parte de la historia. Es la totalidad de la evidencia, acumulada con el tiempo, lo que proporciona la comprensión más clara del potencial de reducción de daños de nuestros productos libres de humo.

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



EL TRABAJO DE PMI DE UN VISTAZO

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.

EN ESTA SECCIÓN

- 50** Hitos en nuestra trayectoria libre de humo
- 53** Referencias
- 57** Anexo



Más información en
PMIScience.com



NUESTRA MISIÓN

Acelerar el fin del consumo de cigarrillos.

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.



1.586

personas, incluidos científicos, ingenieros, técnicos y personal de apoyo, que trabajan en I+D de PMI en 2023.*



120 millones de USD

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



532

publicaciones científicas de PMI entre 2008 y 2023, la mayoría de ellas de libre acceso.



12 500 millones de USD

invertidos por PMI para desarrollar, corroborar científicamente y comercializar productos libres de humo desde 2008.**



709 millones de USD

de gasto total en I+D en 2023.



30

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



99 %

del gasto total en I+D se dedicó a productos sin humo en 2023.



~3.720

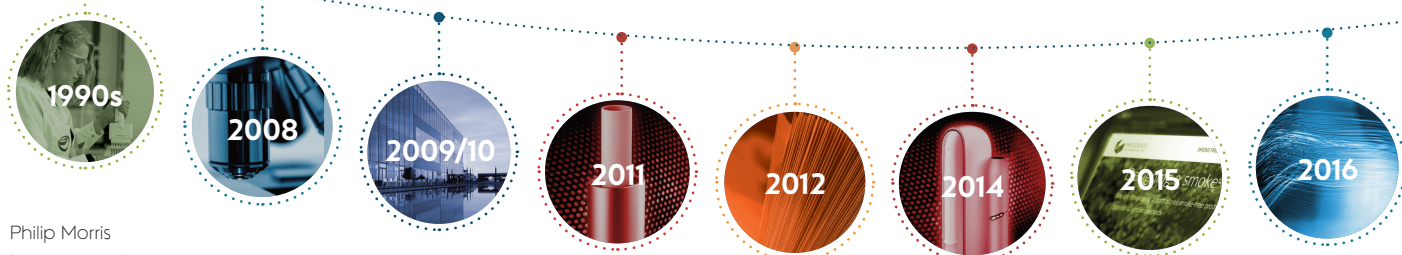
patentes concedidas en tecnologías sin humo por las cinco oficinas de propiedad intelectual más importantes del mundo (IP5, acumulativo entre 2015 y 2023).***

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

** Las inversiones reflejan la investigación, el desarrollo de productos y comerciales, la capacidad de producción, la justificación científica y los estudios sobre la comprensión de los fumadores adultos. La cifra no incluye Swedish Match y Vectura Fertin Pharma.

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

Hitos en nuestra trayectoria libre de humo



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

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.

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

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

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).

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.

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

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.

* 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)



PMI entra en la categoría de cigarrillos de vapor electrónico 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.

Apertura del **Electronic Product Development Center (ePDC)** en Hong Kong (y más tarde en Shenzhen en 2021), para la gestión del desarrollo, industrialización, fabricación y suministro global de nuestros dispositivos electrónicos.



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 "apropiado para la protección de la salud pública" de conformidad con la vía de la PMTA**.



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.



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.



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**.



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.



Para 2030, nuestro objetivo es ser una empresa sustancialmente libre de humo.

La ciencia de nuestros productos libres de humo no termina aquí

Hay mucho más para explorar en nuestro sitio web PMIScience.com.



Obtenga más información de nuestras tecnologías de productos libres de humo.



Manténgase al día de nuestras últimas noticias científicas.



Obtenga más información de nuestra investigación sobre productos libres de humo.



Utilice nuestro glosario para ver más aclaraciones.



Referencias

- 1 Organización Mundial de la Salud (2021). Informe global de la OMS sobre las tendencias en la prevalencia del consumo de tabaco 2000-2025, cuarta edición. www.who.int/publications/i/item/9789240039322
- 2 U.S. Food and Drug Administration. (2016). Considera que los productos de tabaco están sujetos a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, según lo modificado por la Ley de Prevención y Control del Tabaco para la Familia; Restricciones sobre la Venta y Distribución de Productos de Tabaco y Declaraciones de Advertencia Requeridas para Productos de Tabaco. www.federalregister.gov/documents/2016/05/10/2016-10685/deeming-tobacco-products-to-be-subject-to-the-federal-food-drug-and-cosmetic-act-as-amended-by-the#p-155
- 3 Institute of Medicine (2012). Estándares de referencia para estudios sobre productos de tabaco de riesgo modificado. The National Academies Press, Washington, DC.
- 4 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.
- 5 U.S. Food and Drug Administration (2012). Modified risk tobacco product applications: Draft Guidance for Industry www.fda.gov/media/83300/download.
- 6 Baker, R. R. (1975). Temperature variation within a cigarette combustion coal during the smoking cycle. High Temp Sci 7: 236-247.
- 7 Cozzani, V., et al. (2020). An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system. Thermochim Acta 684: 178475.
- 8 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.
- 9 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. iris.who.int/bitstream/handle/10665/161512/9789241209892.pdf
- 10 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.
- 11 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. iris.who.int/bitstream/handle/10665/43997/TRS951_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 12 Harmful and potentially harmful constituents in tobacco products and tobacco smoke: Lista establecida www.fda.gov/tobacco-products/rules-regulations-and-guidance/harmful-and-potentially-harmful-constituents-tobacco-products-and-tobacco-smoke-established-list
- 13 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.

- 14 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
- 15 Lang, G., et al. (2024). Non-targeted analytical comparison of a heated tobacco product aerosol against mainstream cigarette smoke: does heating tobacco produce an inherently different set of aerosol constituents? *Anal Bioanal Chem* 416: 1349-1361.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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 PMIScience, com [aquí](#).
- 19 U.S. Food and Drug Administration (2022). Nicotine Is Why Tobacco Products Are Addictive. www.fda.gov/tobacco-products/health-effects-tobacco-use/nicotine-why-tobacco-products-are-addictive
- 20 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Lüdicke, F., et al. (2018). Efectos del cambio al sistema de calentamiento de tabaco 2.2 Mentol, abstinencia del tabaquismo o seguir fumando sobre 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.
- 26 Nuestros estudios clínicos están registrados en www.clinicaltrials.gov. El ID del estudio presentado es: NCT01970995.
- 27 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.

- 28 Los ID de los estudios clínicos presentados son: NCT02396381, NCT02649556, NCT02432729.
- 29 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 pmisience.com [aquí](#).
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 Afolalu, 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.
- 35 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.
- 36 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. www.fda.gov/media/110387/download
- 37 U.S. Food and Drug Administration (2019). Premarket Tobacco Product Marketing Order TPL (Technical Project Lead Review); PM0000424-79. www.fda.gov/media/124247/download
- 38 U.S. Food and Drug Administration (2020). Revisión científica de la solicitud de producto de tabaco de riesgo modificado (Modified Risk Tobacco Product Application, MRTPA) en virtud de la Sección 911(d) de la Ley FD&C - Jefe de proyecto técnico. www.fda.gov/media/139796/download
- 39 U.S. Food and Drug Administration (2022). La FDA autoriza la reclamación de exposición reducida para el soporte y el cargador del sistema IQOS 3. www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/fda-authorizes-reduced-exposure-claim-iqos-3-system-holder-and-charger
- 40 PMI Science (2024). Panorama normativo de EE. UU., disponible en [PMIScience.com](https://pmisience.com) [aquí](#).
- 41 U.K. Committee on Toxicity (2017). Declaración sobre la evaluación toxicológica de nuevos productos de tabaco sin combustión. cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_statement.pdf

- 42 Public Health England (2018). Revisión de evidencia de cigarrillos electrónicos y productos de calentamiento de tabaco 2018. Un informe encargado por Public Health England. www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review/evidence-review-of-e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-2018-executive-summary
- 43 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)/National Institute for Public Health and the Environment (2018). Nieuwsoortige tabaksproducten die worden verhit. www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/Publicatie_Nieuwsoortige_tabaksproducten_TG.pdf
- 44 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.
- 45 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.
- 46 Mallock, N., et al. (2018). Productos de calentamiento de tabaco: Una revisión del conocimiento actual y las evaluaciones iniciales. *Front Public Health* 7.
- 47 Superior Health Council (2020). Nuevos productos de tabaco: Productos de calentamiento de tabaco. Bruselas: SHC. Informe 9538. www.health.belgium.be/en/report-9538-New_tobacco_products
- 48 Juran, J. M. (1992). *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services*.
- 49 Serie de la OCDE sobre Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y supervisión del cumplimiento.
- 50 International Organization for Standardization.
- 51 ICH - Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology.
- 52 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.
- 53 World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.
- 54 ICH - Guideline for Good Clinical Practice.
- 55 Good Epidemiologic Practice (GEP) - German Society for Epidemiology (DGEpi).
- 56 Food and Drug Administration (2009). Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.
- 57 IEA Guidelines for proper conduct in epidemiologic research (2007).

ANEXO

Sistema de gestión de la calidad de PMI:

directrices, principios, prácticas y estándares

INVESTIGACIÓN DE LA FÍSICA Y QUÍMICA DE LOS AEROSOLES



Diseño y control del producto

Calidad desde el diseño (QbD)⁴⁸

Composición química del aerosol

BPL de la OCDE⁴⁹; ISO⁵⁰ 17025; ICH Q2 (R1)⁵¹; ISO 3308*, 3402, 4387*, 8454, 10315:2013, 10362-1*, 13110, 19290, 20768, 20778

Calidad del aire de interiores

ISO 17025; EN 15251⁵²; ISO 15593, 18144, 18145, 16814, 16000-6, 11454

INVESTIGACIÓN DE TOXICOLOGÍA



Estudios no clínicos

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

INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Estudios clínicos

Declaración de Helsinki de la WMA⁵³; basada en las BPC de la ICH E6 (R2)⁵⁴; normativa local aplicable

INVESTIGACIÓN DE PERCEPCIÓN Y COMPORTAMIENTO



Estudios de percepción y comportamiento

Basados en GEP-DGEp⁵⁵; basados en la Guía de la FDA sobre TPPI; guía de la FDA sobre PRO⁵⁶; normativa nacional aplicable; Declaración de Helsinki

INVESTIGACIÓN A LARGO PLAZO



Estudios a largo plazo

GEP de la IEA⁵⁷; normativa nacional aplicable

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



EDICIÓN 7.0, MAYO DE 2024

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 asociados con el consumo de tabaco.

PMI SCIENCE
Neuchâtel, Suiza

www.PMIScience.com
©PMI Science, mayo de 2024