

Evidencia científica sobre productos de tabaco calentado. Una revisión narrativa

Scientific evidence on heated-tobacco products. A narrative review

José Miguel Rodríguez González-Moro^{a,b}, Patricia Ortega^c, Ramón Bover Freire^{d,e},
Enrique Grande^f, María Luisa Romero^g, Vivencio Barrios^{b,h}

^a Servicio de Neumología. Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”, Alcalá de Henares, Madrid.

^b Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

^c Directora Médica. Meisys. Madrid

^d Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Instituto Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain

^e CIBERCV

^f Servicio de Oncología Médica. MD Anderson Cáncer Center. Madrid

^g Centro de Salud “Estrecho de Corea”. Madrid

^h Servicio de Cardiología. Hospital Universitario “Ramón y Cajal”. Madrid

Recibido: 09/09/2020 · Aceptado: 19/02/2021

Resumen

Dado el impacto del tabaquismo en las personas y en los Sistemas Nacionales de Salud, se ha vuelto una necesidad la evaluación continua de los nuevos productos de tabaco, especialmente cuando se afirma o se percibe que son menos dañinos que los cigarrillos convencionales (CC). El objetivo del presente manuscrito es presentar una revisión narrativa completa y actualizada de la literatura científica sobre la evaluación de los componentes dañinos y potencialmente dañinos (HPHC) y el impacto biológico y clínico de los productos de tabaco calentado (PTC), más novedosos, en comparación con los CC. Se analizaron un total de 52 estudios (46 de la revisión y 6 encontrados manualmente). A pesar de algunas diferencias existentes entre los estudios, la mayoría de ellos apuntan a una reducción de las emisiones de HPHC, así como a la exposición a sustancias tóxicas y, por lo tanto, en el impacto biológico y clínico con los PTC en comparación con los CC. En un posible escenario de personas que deciden seguir fumando, los PTC parecen ser una mejor opción que los CC. Estudios independientes prospectivos deberían replicar los experimentos existentes para corroborar las conclusiones planteadas en los estudios originales aquí presentados. De la misma manera, investigaciones a largo plazo (décadas) son necesarias para obtener información más completa sobre la seguridad de los PTC.

Palabras clave

Productos de tabaco calentado; revisión narrativa; impacto biológico; biomarcadores; constituyentes nocivos.

— Correspondencia a: _____
Patricia Ortega Muñoz
Email: patricia.ortega@meisys.es



Abstract

Given the impact of smoking on individuals and National Healthcare Systems, it has become necessary for the continuous evaluation of tobacco products, especially when they are claimed or perceived as being less harmful than conventional cigarettes (CCs), and coexisting conflict of interests. The objective of the present manuscript was to perform a complete and updated narrative review of scientific literature on the assessment of harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) and the biological and clinical impact from the newest available heated-tobacco products (HTPs), in comparison with CCs. A total of 52 studies (46 from the review and 6 manually found) were finally analyzed. Despite some existing differences among the studies, most of them point to a reduction of the emissions of HPHCs as well as exposure to toxicants, and thus in the biological and clinical impact with HTPs when compared with CCs. In the scenario where individuals decide to continue smoking, HTPs seem to be a better option than CCs. Further prospective, independent studies should replicate the existing experiments in order to corroborate the conclusions raised in the original studies. Moreover, long-term investigations (decades) are also needed to obtain more compelling safety information of HTPs.

Key Words

Heated-tobacco products; narrative review; biological impact; biomarker; harmful constituents.

I. INTRODUCCIÓN

El tabaquismo es una de las principales causas de muerte prevenibles. Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 1100 millones de personas en todo el mundo eran fumadores de tabaco en 2015 (Organización Mundial de la Salud, 2019). El tabaquismo está asociado con afecciones graves, como enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer (Departamento de Servicios Humanos de EE. UU., 2010). El camino desde la exposición al humo del tabaco, que contiene los constituyentes nocivos producidos por la combustión, hasta el inicio de la enfermedad se describe como una cadena de eventos (biológicos) clave vinculados causalmente, conocida como Vía de Resultado Adverso (Sturla et al., 2014). Esta vía comienza con la exposición

al humo del cigarrillo y a las sustancias tóxicas producidas por la quema de tabaco, lo que lleva a cambios moleculares, que provocan la interrupción de los mecanismos biológicos, y a cambios fisiológicos, que finalmente producen la enfermedad. Las Autoridades Sanitarias Nacionales recomiendan encarecidamente dejar de fumar y han desarrollado iniciativas regulatorias y educativas. A pesar del aumento documentado del riesgo, mil millones de personas seguirán fumando. En las últimas décadas se han comercializado diversos productos alternativos al tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos y los productos de tabaco calentado (PTC) (Glantz, 2018; Grana, Benowitz y Glantz, 2014; McNeill, Brose, Calder, Bauld y Robson, 2018). Los cigarrillos electrónicos no contienen tabaco, sino un líquido electrónico que contiene glicerina vegetal, propilenglicol y pueden contener nicotina, que se calienta para



generar un aerosol que el usuario inhala. Los PTC contienen tabaco, que se calienta en lugar de quemarse para generar un aerosol que contiene nicotina. Se afirma que tienen un impacto biológico reducido en comparación con los cigarrillos convencionales (CC). La base científica de los PTC se asocia a la ausencia de combustión, lo que lleva a temperaturas de funcionamiento más bajas (por debajo de 400 °C, frente a los 900 °C en los CC), y a la reducción de entre un 90 y un 95 % de constituyentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHC) en el aerosol (Murphy et al., 2018; Schaller et al., 2016) en comparación con los presentes en el humo de los CC. Dado el impacto del tabaquismo en las personas y en los Sistemas Nacionales de Salud, se ha convertido en una necesidad la evaluación continua de los nuevos productos de tabaco, especialmente cuando se afirma o se percibe que son menos dañinos y que coexiste un conflicto de intereses (Glantz, 2018; Wertz, Kyriakou, Paranjape y Glantz, 2011). Por lo tanto, el objetivo del presente manuscrito es presentar una revisión narrativa completa y actualizada de la literatura científica sobre la evaluación de las emisiones de HPHC y el impacto biológico y clínico de los PTC más novedosos disponibles, en comparación con los CC. A partir de los resultados de esta revisión, se puede responder a la pregunta sobre si los PTC tienen un efecto menos perjudicial que los CC.

2. METODOLOGÍA

Esta revisión narrativa se realizó utilizando la base de datos PubMed, siguiendo la metodología PICO: población (fumadores), intervención (tabaco calentado), comparador (CC) y resultado (impacto biológico, marcadores de combustión, constituyentes nocivos) (Eriksen y Frandsen, 2018). Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: “Productos de taba-

co”, “Tabaco”, “calentado”, “calentamiento”, “producto de tabaco de riesgo modificado”, “producto de riesgo reducido”, “calor sin combustión”, “calentamiento sin combustión”, “3T”, “glo”, “ifuse”, “THP”, “producto para calentar tabaco”, “IQOS”, “THS”, “sistema de calentamiento de tabaco”, “ismoke”, “lil”, “pax”, “ploom”, “zerostyle”, “V2”, y “Pro”. La búsqueda se realizó el 17 de junio de 2019. Se centró en estudios publicados desde enero de 2010 hasta junio de 2019, escritos en inglés. La fórmula empleada en PubMed fue la siguiente: (((Tobacco products[MeSH Terms]) OR Tobacco[MeSH Terms]) AND ((heated OR heating OR (modified risk tobacco product) OR (reduced risk product) OR (heat not burn) OR (heat-not-burn) OR 3T OR glo OR ifuse OR THP OR (tobacco heating product) OR IQOS OR THS OR (tobacco heating system) OR ismoke OR lil OR pax OR ploom OR zerostyle OR v2 OR (v2 AND pro))) AND (“2010/01/01”[Pdat] : “2019/06/17”[Pdat])). Al principio, se descartaron del análisis los estudios no relacionados (fisiología vegetal, calidad del aire interior, contenido de mentol, decoloración del esmalte, tabaquismo pasivo, tabaco de mascar, percepción/comportamiento de los fumadores, farmacocinética, protocolos, políticas/leyes, n = 523), metanálisis/revisiones/revisiones sistemáticas (n = 16), comunicaciones/comentarios breves (n = 10) y artículos que no estaban en inglés (n = 15). Esta selección de estudios se realizó en función del título y el resumen de cada referencia. Además, también se excluyeron los estudios que incluían cigarrillos electrónicos (n = 14) o dispositivos de tabaco calentado de versión antigua/prototípicos/no disponibles comercialmente (producto de tabaco calentado con carbón (CHTP); sistema de calentamiento de tabaco (THS), 2.1, n = 15). Es necesario indicar que THS es un tipo de PTC. Finalmente, solo se seleccionaron para

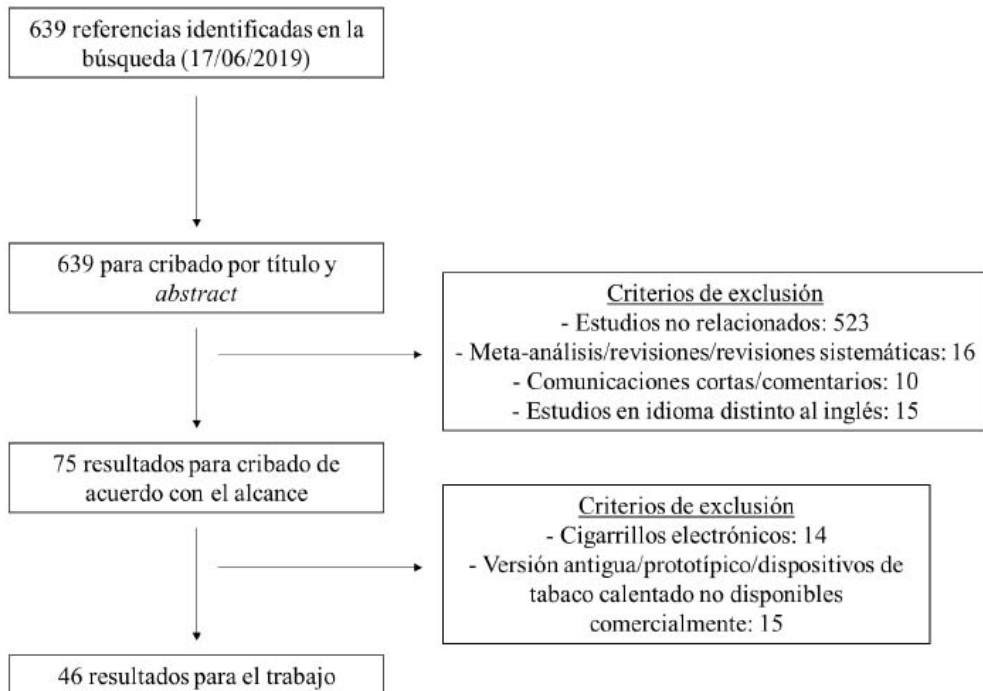


revisión los estudios que mostraban el nivel de emisiones de HPHC en el aerosol del PTC y los relacionados con el impacto biológico y clínico de los PTC. Se han incluido artículos de estudios *in vitro*, con animales y con humanos. La mayoría de las referencias disponibles eran para IQOS de Philip Morris International (PMI) y/o glo de British American Tobacco (BAT) y, por lo tanto, el contenido de esta revisión se centra en estos productos. El diseño del estudio se ajustó a las directrices de la red Equator: elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA).

3. RESULTADOS

Inicialmente, se identificaron un total de 639 estudios; sin embargo, solo 46 se incluyeron en el ámbito de esta revisión (Figura 1). Adicionalmente, se analizaron cuatro artículos recientes (Davis, Williams y Talbot, 2019; Gale et al., 2019; Li et al., 2019; Lüdicke et al., 2019) y dos estudios clínicos que no aparecieron en la búsqueda (Lüdicke et al., 2018). El número total de referencias utilizadas fue de 52. De ellas, 42 fueron realizadas por fabricantes (PMI, BAT o Reynolds Tobacco Company).

Figura 1. Diagrama de flujo de PRISMA





3.1. Emisiones de componentes nocivos y potencialmente nocivos (HPHC)

En el humo de los cigarrillos, hay más de 7000 compuestos y alrededor de un centenar se han identificado como HPHC (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., 2010). En la Tabla I se muestra un resumen de los estudios que caracterizan los HPHC de los PTC. Muchos estudios (9 de 12) fueron de fabricantes y hacían referencia al THS 2.2. La mayoría de los estudios (n = 12) se centraron en pruebas de química de aerosoles, así como en pruebas de laboratorio relacionadas con fisiología e histología junto con lipidómica, proteómica y transcriptómica. Mostraron niveles reducidos de HPHC al usar PTC, en comparación con los CC. Jaccard, Kondylis, Gunduz, Pijnenburg y Belushkin (2018) evaluaron los niveles de nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) en 1000 productos de tabaco disponibles comercialmente, incluidos los PTC y los CC. Las TSNA son carcinógenos conocidos que

se pueden generar en la planta de tabaco durante el proceso de curado (Wang et al., 2017). La transferencia de TSNA del tabaco al aerosol fue de 2 a 3 veces menor con el THS 2.2 que con los CC, lo que dio lugar a una reducción significativa del aerosol del PTC en comparación con el humo del cigarrillo. Li et al. (2019) compararon el análisis químico y la pirólisis simulada entre los PTC y los CC. Los autores concluyeron que, a excepción de algunos carbonilos, amoníaco y N-nitrosoanabasina, las liberaciones de los PTC fueron un 80 % más bajas que las de los CC. Leigh, Palumbo, Marino, O'Connor y Goniewicz (2018) compararon los niveles de TSNA en aerosol entre los PTC y los cigarrillos electrónicos y CC, y descubrieron que los niveles de los PTC son más bajos que los de los CC. Por otro lado, Davis et al. (2019), evaluando el desempeño del THS 2.2. en diversas condiciones, identificaron la liberación de cianohidrina de formaldehído altamente tóxica, pero no reconocida actualmente como HPHC.

Tabla I. Resumen de los estudios que caracterizan los constituyentes nocivos de los productos de tabaco calentado

Referencia	Productos de tabaco calentado	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Li et al. (2019)	THS 2.2	Simulación de pirólisis con cromatografía de gases-espectrometría de masas	- 80 % menos de emisiones (excepto carbonilos, amoníaco y N-nitrosoanabasina)
Davis et al. (2019)	THS 2.2	Cromatografía de gases-espectrometría de masas	- Liberación de cianohidrina de formaldehído
Gasparyan et al. (2018)	THS 2.2, THP 1.0	Norma ISO 4387	- Mayores niveles de humectantes y agua en equilibrios dinámicos entre las fases particulada y gaseosa
Leigh et al. (2018)	THS 2.2	Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem	- TSNA más bajas
Jaccard et al. (2018)	THS 2.2	Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem	- Transferencia más baja (de 2 a 3 veces) de TSNA del tabaco al aerosol, en comparación con los CC
Buratto et al. (2017)	THS 2.2	Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem	- Concentraciones significativamente más bajas de compuestos carbonílicos que los CC



Referencia	Productos de tabaco calentado	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Eaton et al. (2018)	THP 1.0	Estudios termofísicos, análisis termogravimétricos	- Niveles significativamente más bajos de marcadores de combustión en el aerosol que en la pirólisis/ combustión.
Bekki et al. (2017)	THS 2.2	Cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem	- 1/5 de concentración de TSNA y 1/100 de CO, en comparación con los CC
Pratte et al. (2017)	THS 2.2	Termodendador Dekati	- Sin formación ni transferencia de (80 %) partículas sólidas de carbono, a diferencia de los CC
Auer et al. (2017)	THS 2.2	Cromatografía de gases acoplada a un detector de ionización de llama e hidrocarburos aromáticos policíclicos mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a un detector de fluorescencia	- Niveles más altos de acenafteno (145 frente a 49) - Fumar con los mismos niveles de otros constituyentes nocivos
Schaller et al. (2016)	THS 2.2	Cromatografía de gases isotérmica	- >90 % de reducción de la mayoría de los HPHC - Reducción del 90 % de la citotoxicidad y la potencia mutagénica en los ensayos
Schaller et al. (2016)	THS 2.2	Métodos analíticos de Labstat International	- Concentraciones significativamente más bajas de HPHC en aerosoles de las 43 mezclas de bloques de tabaco, en comparación con los CC - Variabilidad significativa en las concentraciones de amoníaco, TSNA, óxidos de nitrógeno, PAH, acrilamida y acetamida en las 43 mezclas de bloques de tabaco

eCO, monóxido de carbono exhalado; CC, cigarrillos convencionales; THR, reducción del daño causado por el tabaco; THS, sistema de calentamiento de tabaco; TSNA, nitrosaminas específicas del tabaco; THP, producto de tabaco calentado; HPHC, constituyentes nocivos y potencialmente nocivos; PAH, hidrocarburo aromático policíclico.

3.2. Impacto biológico y clínico

En la Tabla 2 se muestra un resumen de los estudios que describen el impacto biológico y clínico de los PTC. Se han realizado con fumadores adultos (ensayo clínico, n = 6), roedores (tipo salvaje o transgénico, n = 11), líneas celulares humanas o de roedores (células epiteliales bronquiales humanas, células epiteliales gingivales humanas, células endoteliales arteriales coronarias humanas, células endoteliales arteriales

coronarias humanas y monocíticas, células de macrófagos murinos, células dendríticas derivadas de médula ósea murina y células dendríticas de monocitos humanos, n = 14), o han empleado varias técnicas de laboratorio (n = 3). La mayoría de los estudios muestran un impacto biológico reducido de los PTC en comparación con los CC, o al cambiar a ellos. A continuación se detallan los principales resultados de algunos de ellos.

**Tabla 2.** Resumen de estudios que describen el impacto biológico y clínico de los productos de tabaco calentado

Referencia	Productos de tabaco calentado	Tipo de estudio	Sujetos/línea celular	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Gale et al. (2019)	THP 1.0, THS 2.2	Ensayo clínico	182 humanos adultos	Muestras de orina de 24 horas	- Reducción significativa de los niveles de biomarcadores de exposición a sustancias tóxicas (excepto la nicotina), comparable al cese
Lüdicke et al. (2019)	THS 2.2	Ensayo clínico	984 humanos adultos	Métodos bionalíticos	- Mejoras significativas en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, glóbulos blancos; FEV ₁ (% del previsto), carboxihemoglobina y NNAL total después de cambiar a THS 2.2 - Biomarcadores de exposición significativamente reducidos
Phillips et al. (2019)	THS 2.2, CHTP 1.2	Estudio de animales	Ratones ApoE ^{-/-}	Un enfoque de toxicología de sistemas que combina fisiología, histología y mediciones moleculares	-Efectos significativamente menores sobre el sistema cardiorrespiratorio, inflamación pulmonar, cambios enfisematosos, formación de placa aterosclerótica - Efectos disminuidos al cesar/cambiar a CHTP 1.2
Choukralah et al. (2019)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratones ApoE ^{-/-}	Un enfoque de toxicología de sistemas que combina fisiología, histología y mediciones moleculares	- Menores alteraciones de la metilación del ADN en el tejido pulmonar - Reducción de alteraciones al cesar/cambiar a THS 2.2
Adriaens et al. (2018)	THS 2.2	Ensayo clínico	30 humanos adultos	Medidas fisiológicas y cuestionarios de efectos subjetivos	- Aumento mínimo de eCO (0,3 ppm) después de la abstinencia nocturna frente a un aumento significativo con los CC
Munakata et al. (2018)	THP	Estudio <i>in vitro</i>	Célula epitelial bronquial humana	Prueba de concentraciones de extractos acuosos	- Valor EC ₅₀ de citotoxicidad 10 veces mayor
Nabavi-zadeh et al. (2018)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratas	Cromatografía de gases - espectrometría de masas en tándem	- Deterioro de la dilatación mediada por el flujo arterial, similar a la de los CC
Leigh et al. (2018)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Ensayos de captación del rojo neutro y el azul tripán y ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas	- Menor citotoxicidad (IL-1β: 13,7 ± 5,1 frente a 133,6 ± 41,9; IL-6: 6,9 ± 2,1 frente a 65,5 ± 21,7 pg/10 ⁷ células)
van der Toorn et al. (2018)	THS 2.2	Células humanas <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Cromatografía de gases	- Alteraciones inducidas en la expresión de genes, independencia de anclaje y transición epitelial a mesenquimal - Menor impacto biológico



Referencia	Productos de tabaco calentado	Tipo de estudio	Sujetos/línea celular	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Malinska et al. (2018)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Electrodo de Clark, prueba de fenotipo de caballito de mar	- Menor efecto sobre la fosforilación oxidativa y expresión de genes/proteínas asociadas al estrés oxidativo
Haswell et al. (2018)	THP 1.0, THS	Estudio <i>in vitro</i>	Secuenciación de ARN	Evaluaciones de toxicogenómica	- Reducción del efecto/impacto biológico en la expresión de genes - Sin efecto proinflamatorio del humo, a diferencia de los CC
Murphy et al. (2018)	THP 1.0, Glo	Estudio <i>in vitro</i>	Ensayos múltiples	Evaluaciones de toxicogenómica	- Respuestas significativamente más bajas a las emisiones - Producto de riesgo potencial reducido
Taylor et al. (2018)	THP 1.0	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Ensayo del gen informador basado en luciferasa	- Menores aumentos en la activación del elemento de respuesta antioxidante - Sin actividad o poca actividad en las pruebas de respuesta celular aguda
Jaunky et al. (2018)	THP 1.0, THS	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Ensayo de captación del rojo neutro	- Respuesta biológica reducida (respuesta citotóxica) y mayor viabilidad (87 %)
Glantz (2018)	THS 2.2	Ensayo clínico	236 humanos adultos	Análisis de 24 biomarcadores de daño potencial	En sujetos estadounidenses (n = 88), 23 de 24 biomarcadores de daño potencial fueron similares a los CC - En sujetos japoneses (n = 148), 10/13 biomarcadores fueron similares Mejoras en 4 de 13 biomarcadores
Lüdicke et al. (2018)	THS 2.2	Ensayo clínico	160 humanos adultos	Medición de marcadores de riesgo relevantes	- Concentraciones significativamente más bajas de carboxihemoglobina (55 %), ácido 3-hidroxipropilmercaptúrico (49 %), ácido monohidroxibutenilmercaptúrico (87 %) y ácido S-fenilmercaptúrico (89 %)
Lüdicke et al. (2018)	THS 2.2	Ensayo clínico	160 humanos adultos	Medición de marcadores de riesgo relevantes	- Reducción de los niveles de biomarcadores de estrés oxidativo, activación plaquetaria y función endotelial - Aumento de biomarcadores del metabolismo lipídico y la función pulmonar
Caponnetto et al. (2018)	THS 2.2	Ensayo clínico	12 humanos adultos	Medición de eCO a los 5, 10, 15, 30 y 45 minutos después de la primera inhalación	- Sin elevaciones de eCO, a diferencia de los CC
Breheny et al. (2017)	THP	Estudio <i>in vitro</i>	Ensayos <i>in vitro</i>	Espectrometría de masas triple-cuádruple de cromatografía líquida de ultra-rendimiento	- Respuestas significativamente más bajas
Szostak et al. (2017)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Ratones ApoE ^{-/-}	Determinaciones transcriptómicas	- Sin regulación a la baja de genes asociados a la función contráctil del corazón y la organización del citoesqueleto, a diferencia de los CC



Referencia	Productos de tabaco calentado	Tipo de estudio	Sujetos/línea celular	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Zanetti et al. (2017)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales gingivales humanas	Análisis transcriptómico y metabólico	- Alteraciones histopatológicas menores y citotoxicidad - Alteraciones significativas en 5 de 14 mediadores proinflamatorios, frente a 11/14 de los CC - Impacto biológico reducido en un 79%
Iskandar et al. (2017)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Análisis de inmunohistoquímica	- Menor citotoxicidad - Niveles reducidos de mediadores proinflamatorios secretados y alteraciones de miARN
Iskandar et al. (2017)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales nasales humanas	Histología, citotoxicidad, mediadores proinflamatorios secretados, latido ciliar y perfiles de todo el genoma	- Menor impacto en la secreción de mediadores proinflamatorios, citotoxicidad, deterioro de la función ciliar y alteraciones en la morfología tisular
Sewer et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratas	Transformación de datos transcriptómicos en actividad proteica basada en la correspondiente expresión de genes posterior	- No causó regulación a la baja y activación de los niveles de microARN en los pulmones, a diferencia de los CC
Martin et al. (2016)	THS 2.2	Ensayo clínico	160 humanos adultos	Medición de biomarcadores de exposición	- Marcadores de respuesta a la exposición más bajos en sangre periférica al cesar/cambia a THS 2.2
Oviedo et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratas	Análisis en atmósfera de prueba	- Alteraciones significativamente reducidas en el tracto respiratorio y toxicidad sistémica - Niveles significativamente más bajos de inflamación pulmonar y cambios en la expresión de genes/proteínas
Kogel et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratas	Análisis de transcriptómica y proteómica cuantitativa	- Cambios moleculares más débiles y respuesta adaptativa del epitelio nasal respiratorio
Haziza et al. (2016)	THS 2.2	Ensayo clínico	160 humanos adultos	Prueba de mutagenicidad en orina, cuestionarios autoinformados	- Niveles significativamente más bajos de biomarcadores de exposición, en contraste con los CC
Haziza et al. (2016)	THS 2.2	Ensayo clínico	160 humanos adultos	Medición de biomarcadores	Niveles significativamente reducidos de biomarcadores de exposición a HPHC al cambiar a THS 2.2 - Magnitud de la reducción de la exposición similar al cese durante 5 días
Wong et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratas	Estudio de inhalación solo nasal de 90 días combinado con enfoques de toxicología clásica y sistémica	- Grado significativamente más bajo de inflamación pulmonar, volumen minuto respiratorio y hallazgos en órganos del tracto respiratorio - Expresión de genes diferencial menos pronunciada del epitelio nasal y el parénquima pulmonar



Referencia	Productos de tabaco calentado	Tipo de estudio	Sujetos/línea celular	Metodología/procedimiento	Comparación con los cigarrillos convencionales
Zanetti et al. (2016)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales orales humanas	Ensayos celulares, mediciones de marcadores proinflamatorios secretados y análisis histopatológicos	- Menor impacto en alteraciones morfológicas tisulares, secreción de mediadores inflamatorios y citotoxicidad
Lo Sasso et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratones ApoE ^{-/-}	Toxicológico con mediciones moleculares y análisis computacionales	- Menores efectos biológicos (cambios proteómicos y transcriptómicos)
Poussin et al. (2016)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células endoteliales arteriales coronarias humanas	Medición de marcadores inflamatorios, análisis de transcriptomas	- Efectos reducidos en la adhesión celular y cambios en las células endoteliales y monocíticas
González-Suárez et al. (2016)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células epiteliales bronquiales humanas	Indicadores multiparamétricos de toxicidad celular	- Niveles más bajos de HPHC e impacto biológico
Phillips et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratones ApoE ^{-/-}	Enfoque de toxicología, utilizando fisiología e histología combinadas con transcriptómica, lipidómica y proteómica	- No induce la inflamación o enfisema de los pulmones, el cambio en el perfil lipídico o el área de la placa aórtica, a diferencia de los CC - Se invirtieron las respuestas inflamatorias y se detuvo la progresión de los cambios enfisematosos y el área de la placa aórtica al cambiar a THS 2.2
Titz et al. (2016)	THS 2.2	Estudio de animales	Ratones C57BL/6 y ApoE ^{-/-}	Análisis de proteómica y lipidómica	- Sin respuesta lipídica causada por reguladores de la transcripción, a diferencia de los CC
Ogden et al. (2015)	PTC	Ensayo clínico	154 humanos adultos	Medición de biomarcadores	- Mejoras significativas en los marcadores de inflamación después de cambiar a PTC
van der Toorn et al. (2015)	THS 2.2	Estudio <i>in vitro</i>	Células endoteliales arteriales coronarias humanas y monocíticas	Ensayos de citotoxicidad e inflamación; análisis de quimiotaxis	- 18 veces menos eficaces que los efectos inhibidores de la quimiotaxis y la migración transendotelial
Ogden et al. (2015)	PTC	Ensayo clínico	154 humanos adultos	Medición de biomarcadores	- Menor exposición a los HPHC después de cambiar a PTC

THS, sistema de calentamiento de tabaco; FEV₁, volumen espiratorio forzado en 1 segundo; NNAL, 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol; CHTP, producto de tabaco calentado con carbón; eCO, monóxido de carbono exhalado; CC, cigarrillos convencionales; PTC, producto de tabaco calentado; EC₅₀, concentración eficaz media máxima; IL, interleucina; HPHC, constituyentes nocivos y potencialmente nocivos; DC, células dendríticas.



3.2.1. Estudios *in vitro*

Zanetti et al. (2017), mediante el uso de células epiteliales gingivales humanas, mostraron alteraciones histopatológicas menores y citotoxicidad (un 1 % con los PTC frente a un 30 % con los CC), alteraciones significativas en 5/14 mediadores proinflamatorios (frente a 11/14 con los CC). El impacto biológico con los PTC se redujo en un 79 %, en comparación con los CC. Leigh, Tran, O'Connor y Goniewicz (2018) evaluaron los efectos citotóxicos de los PTC en las células epiteliales bronquiales humanas, y concluyeron que la citotoxicidad se redujo después de usar PTC, en comparación con los CC.

3.2.2. Estudios de animales *in vivo*

Phillips et al. (2019) evaluaron los efectos cardiovasculares y respiratorios de los PTC en ratones ApoE^{-/-} durante 6 meses. Los autores mostraron efectos significativamente menores de los PTC sobre el sistema cardiorrespiratorio, la inflamación pulmonar, los cambios enfisematosos y la formación de placa aterosclerótica, en comparación con los CC. Nabavizadeh et al. (2018) compararon la función endotelial vascular entre los PTC y los CC en ratas Sprague-Dawley. La dilatación mediada por el flujo arterial se redujo de manera similar por las exposiciones a aerosol del THS 2.2. (del 10,6 % antes de la exposición al 4,5 % después de la exposición) y al humo de los CC (del 10,6 % antes de la exposición al 4,6 % después de la exposición). Los autores concluyeron que los PTC producen un deterioro de la dilatación mediada por el flujo arterial, en la misma medida que los CC.

3.2.3. Estudios clínicos

Adriaens, Van Gucht y Baeyens (2018) realizaron un estudio clínico con 30 fumadores adultos y determinaron los efectos a corto plazo tras la abstinencia nocturna. El monóxido de carbono exhalado (eCO, después de fumar un producto de tabaco durante 5 minutos) aumentó significativamente con los CC, a diferencia de un aumento mínimo (0,3 ppm) con los PTC. Caponnetto, Maglia, Prosperini, Busà y Polosa (2018) compararon los niveles de eCO entre HTP y CC en un estudio clínico aleatorizado con 12 fumadores adultos. No se mostraron elevaciones de eCO después de fumar PTC (en comparación con una línea de base), a diferencia de las elevaciones observadas con los CC. Ogden, Marano, Jones, Morgan y Stiles (2015) evaluaron una serie de biomarcadores de exposición en un estudio clínico aleatorizado con 154 fumadores adultos después de cambiar a PTC o SNUS. Los autores demostraron una menor exposición a HPHC después de la administración de PTC. Otro grupo de estudios que evaluaron el impacto biológico y clínico de los PTC arrojó resultados diferentes. Glantz (2018) volvió a analizar los datos de un estudio de 3 meses (Lüdicke et al., 2018; Haziza et al., 2019) con poder estadístico para evaluar una reducción en la exposición a HPHC en fumadores que cambiaron a CC (también se midieron los resultados de riesgo clínico como objetivos exploratorios). Este estudio se utilizó en la solicitud de PMI a la FDA para productos de tabaco de riesgo modificado y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de CC y THS 2.2., ni entre los grupos de CC y de cese. Glantz (2018) publicó un informe seleccionado de los resultados del estudio de exposición de 3 meses y afirmó que los datos de PMI no muestran diferencias entre el



THS 2.2. y los CC. Según este estudio, no se encontraron diferencias detectables en 23/24 biomarcadores de daño potencial al usar el THS 2.2. o los CC en sujetos estadounidenses ($n = 88$), y en 10/13 biomarcadores en sujetos japoneses ($n = 148$). Es necesario mencionar que Glantz (2018) no tuvo en cuenta que el estudio original no se diseñó para conseguir significación estadística en esos resultados exploratorios y que tampoco se observó diferencia entre el cese y los CC. Lüdicke et al. (2019) han publicado recientemente un estudio clínico aleatorizado que involucra a la cohorte más grande de humanos adultos ($n = 984$). Los autores evaluaron principalmente el impacto del cambio a THS 2.2 en los parámetros biológicos (colesterol de lipoproteínas de alta densidad, glóbulos blancos, volumen espiratorio forzado en 1 segundo, FEV_1 y carboxihemoglobina) y los HPHC en orina, como 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL), molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1), 11-deshidrotromboxano B2 (11-DTXB2) y 8-epi-prostaglandina F2 alfa (8-epi-PGF_{2 α}). Después de 6 meses, los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, glóbulos blancos, FEV_1 (% del previsto), carboxihemoglobina y NNAL total mejoraron significativamente, en comparación con el valor inicial y los CC.

4. ANÁLISIS Y CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta la información publicada en los 52 estudios analizados que emplean los PTC más nuevos disponibles en el mercado, los resultados indican una disminución de los niveles de HPHC en el aerosol de los PTC y una reducción concomitante del impacto biológico y clínico. Los PTC se perciben como productos de tabaco menos dañinos en comparación con los CC,

y aparentemente se centran en los adultos que siguen fumando. Un aspecto importante de esta revisión es su gran diversidad en el diseño de los estudios (líneas celulares *in vitro* de roedores y humanos, animales *in vivo* o estudios clínicos), las metodologías (ensayos y técnicas de laboratorio) y los resultados seleccionados (biomarcadores, estrés oxidativo, citotoxicidad, inflamación, cambios en el ADN, etc.) para determinar el impacto biológico y clínico de los PTC. Al mismo tiempo, la falta de un procedimiento o técnica únicos podría explicar en parte los resultados diferenciales obtenidos. Una limitación de los estudios es el escaso número de estudios clínicos y que solo evalúan efectos a corto plazo. Ninguno de los estudios ha determinado los efectos de los PTC a largo plazo en poblaciones humanas. En el caso de los estudios que evalúan los niveles de HPHC en el aerosol de los PTC, la mayoría de las investigaciones indican una exposición reducida en comparación con los CC, aunque los HPHC todavía están presentes en el aerosol, pero en niveles significativamente más bajos que en el humo de los CC. Debido a que todavía están presentes, estos productos no están libres de riesgos y no son adecuados para no fumadores. Por último, otro aspecto de la evidencia científica disponible sobre los PTC se deriva del hecho de que la mayoría de los estudios han sido realizados por la industria tabacalera. Sin embargo, esta situación podría considerarse normal, dado el estado de desarrollo incipiente de los PTC. Se necesitan estudios independientes adicionales para confirmar si estos nuevos productos tienen un impacto menor que sus productos anteriores, los CC. Sin embargo, existe un número creciente de estudios independientes sobre los PTC, aunque no todos pertenecían al ámbito de esta revisión.



A pesar de que algunos estudios muestran resultados diferentes, la mayoría de los estudios apuntan a una reducción de las emisiones de HPHC, así como a la exposición a sustancias tóxicas y, por lo tanto, en el impacto biológico y clínico con los PTC en comparación con los CC. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizó la comercialización del “sistema de calentamiento de tabaco IQOS” de Philip Morris Products S.A. como producto de tabaco de riesgo modificado (MRTP). Este MRTP recibió de la FDA la orden de modificación de exposición, que permite la comercialización de un producto que contiene un nivel reducido o que presenta una exposición reducida a una sustancia o que está libre de una sustancia cuando se emite la orden (Administración de Alimentos y Medicamentos, 2020). En un posible escenario de personas que deciden seguir fumando, los PTC parecen ser una mejor opción que los CC. Estudios independientes prospectivos deberían replicar los experimentos existentes para corroborar las conclusiones planteadas en los estudios originales aquí presentados. De la misma manera, son necesarias investigaciones a largo plazo (décadas) para obtener información más completa sobre la seguridad de los PTC.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su gratitud a Meisys por ayudar en la elaboración del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Esta publicación refleja solo la opinión de los autores. Patricia Ortega es consultora de Meisys (Madrid, España, <https://meisys.es>), empresa contratada por Philip Morris Espa-

ña para la búsqueda bibliográfica y el primer borrador de este artículo. Los autores restantes no tienen ninguna relación financiera con Philip Morris y no han recibido ninguna compensación. Ninguno de ellos tiene ningún conflicto de intereses relacionado con este trabajo.

FINANCIACIÓN

Philip Morris España es la única fuente de financiación y patrocinador de este proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adriaens, K., Van Gucht, D., & Baeyens, F. (2018). IQOSTM vs. e-cigarette vs. tobacco cigarette: a direct comparison of short-term effects after overnight-abstinence. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), 2902.
- Auer, R., Concha-Lozano, N., Jacot-Sadowski, I., Cornuz, J., & Berthet, A. (2017). Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name. *JAMA internal medicine*, 177(7), 1050-1052.
- Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S., & Kunugita, N. (2017). Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *Journal of UOEH*, 39(3), 201-207.
- Breheny, D., Adamson, J., Azzopardi, D., Baxter, A., Bishop, E., Carr, T., ... & Lowe, F. (2017). A novel hybrid tobacco product that delivers a tobacco flavour note with vapour aerosol (part 2): in vitro biological assessment and comparison with different tobacco-heating products. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 533-546.
- Buratto, R., Correia, D., Parel, M., Crenna, M., Bilger, M., & Debrick, A. (2018). De-



- termination of eight carbonyl compounds in aerosols trapped in phosphate buffer saline solutions to support in vitro assessment studies. *Talanta*, 184, 42-49.
- Caponnetto, P., Maglià, M., Prosperini, G., Busà, B., & Polosa, R. (2018). Carbon monoxide levels after inhalation from new generation heated tobacco products. *Respiratory research*, 19(1), 1-4.
- Choukallah, M. A., Sierro, N., Martin, F., Baumer, K., Thomas, J., Ouadi, S., ... & Ivanov, N. V. (2019). Tobacco Heating System 2.2 has a limited impact on DNA methylation of candidate enhancers in mouse lung compared with cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicology*, 123, 501-510.
- Davis, B., Williams, M., & Talbot, P. (2019). IQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tobacco control*, 28(1), 34-41.
- Eaton, D., Jakaj, B., Forster, M., Nicol, J., Mavropoulou, E., Scott, K., ... & Proctor, C. J. (2018). Assessment of tobacco heating product THP1. 0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93, 4-13.
- Eriksen, M. B., & Frandsen, T. F. (2018). The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 106(4), 420.
- Food and Drug Administration (FDA). (2020). *FDA Authorizes Marketing of IQOS Tobacco Heating System with 'Reduced Exposure' Information*. Recuperado de: [https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information#:~:text=The%20FDA%20previously%20authorized%20the.tobacco%20application%20\(PMTA\)%20pathway.&text=The%20IQOS%20system%20heats%20tobacco.harmful%20and%20potentially%20harmful%20chemicals.](https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information#:~:text=The%20FDA%20previously%20authorized%20the.tobacco%20application%20(PMTA)%20pathway.&text=The%20IQOS%20system%20heats%20tobacco.harmful%20and%20potentially%20harmful%20chemicals.)
- Gale, N., McEwan, M., Eldridge, A. C., Fearon, I. M., Sherwood, N., Bowen, E., ... & Wakenshaw, L. (2019). Changes in biomarkers of exposure on switching from a conventional cigarette to tobacco heating products: a randomized, controlled study in healthy Japanese subjects. *Nicotine and Tobacco Research*, 21(9), 1220-1227.
- Gasparyan, H., Mariner, D., Wright, C., Nicol, J., Murphy, J., Liu, C., & Proctor, C. (2018). Accurate measurement of main aerosol constituents from heated tobacco products (HTPs): Implications for a fundamentally different aerosol. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 99, 131-141.
- Glantz S. A. (2018). Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tobacco control*, 27(Suppl 1), s1-s6.
- Glantz, S. A. (2018). PMI's own in vivo clinical data on biomarkers of potential harm in Americans show that IQOS is not detectably different from conventional cigarettes. *Tobacco control*, 27(Suppl 1), s9-s12.
- Gonzalez-Suarez, I., Martin, F., Marescotti, D., Guedj, E., Acali, S., Johne, S., ... & Frentzel, S. (2016). In vitro systems toxicology assessment of a candidate modified risk tobacco product shows reduced toxicity compared to that of a conventional cigarette. *Chemical research in toxicology*, 29(1), 3-18.
- Grana, R., Benowitz, N., & Glantz, S. A. (2014). E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*, 129(19), 1972-1986.
- Haswell, L. E., Corke, S., Verrastro, I., Baxter, A., Banerjee, A., Adamson, J., ... & Minet, E. (2018). In vitro RNA-seq-based toxicogenomics assessment shows reduced biological effect of tobacco heating products when compared to cigarette smoke. *Scientific reports*, 8(1), 1145.



- Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Donelli, A., Poux, V., Skiada, D., Weitkunat, R., ... & Lüdicke, F. (2019). Reduction in exposure to selected harmful and potentially harmful constituents approaching those observed upon smoking abstinence in smokers switching to the menthol tobacco heating system 2.2 for 3 months (Part 1). *Nicotine and Tobacco Research*, 5, 1–10.
- Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Merlet, S., Benzimra, M., Ancerewicz, J., Donelli, A., ... & Lüdicke, F. (2016). Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, 489–499.
- Haziza, C., de La Bourdonnaye, G., Skiada, D., Ancerewicz, J., Baker, G., Picavet, P., & Lüdicke, F. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S139–S150.
- Iskandar, A. R., Mathis, C., Martin, F., Leroy, P., Sewer, A., Majeed, S., ... & Guedj, E. (2017). 3-D nasal cultures: Systems toxicological assessment of a candidate modified-risk tobacco product. *ALTEX-Alternatives to animal experimentation*, 34(1), 23–48.
- Iskandar, A. R., Mathis, C., Schlage, W. K., Frentzel, S., Leroy, P., Xiang, Y., ... & Guedj, E. (2017). A systems toxicology approach for comparative assessment: Biological impact of an aerosol from a candidate modified-risk tobacco product and cigarette smoke on human organotypic bronchial epithelial cultures. *Toxicology in vitro*, 39, 29–51.
- Jaccard, G., Kondylis, A., Gunduz, I., Pijnenburg, J., & Belushkin, M. (2018). Investigation and comparison of the transfer of TSNA from tobacco to cigarette mainstream smoke and to the aerosol of a heated tobacco product, THS2. 2. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 97, 103–109.
- Jaunky, T., Adamson, J., Santopietro, S., Terry, A., Thorne, D., Breheny, D., ... & Gaça, M. (2018). Assessment of tobacco heating product THP1. 0. Part 5: in vitro dosimetric and cytotoxic assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93, 52–61.
- Kogel, U., Titz, B., Schlage, W. K., Nury, C., Martin, F., Oviedo, A., ... & Ivanov, N. V. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 7: Systems toxicological assessment of a mentholated version revealed reduced cellular and molecular exposure effects compared with mentholated and non-mentholated cigarette smoke. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81 Suppl 2, S123–S138.
- Leigh, N. J., Palumbo, M. N., Marino, A. M., O'Connor, R. J., & Goniewicz, M. L. (2018). Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tobacco control*, 27(Suppl 1), s37–s38.
- Leigh, N. J., Tran, P. L., O'Connor, R. J., & Goniewicz, M. L. (2018). Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tobacco control*, 27(Suppl 1), s26–s29.
- Li, X., Luo, Y., Jiang, X., Zhang, H., Zhu, F., Hu, S., ... & Pang, Y. (2019). Chemical analysis and simulated pyrolysis of tobacco heating system 2.2 compared to conventional cigarettes. *Nicotine and Tobacco Research*, 21(1), 111–118.
- Lo Sasso, G., Titz, B., Nury, C., Boué, S., Phillips, B., Belcastro, V., ... & Dulize, R. (2016). Effects of cigarette smoke, cessation and switching to a candidate modified risk to-



- bacco product on the liver in Apoe^{-/-} mice—a systems toxicology analysis. *Inhalation Toxicology*, 28(5), 226-240.
- Lüdicke, F., Ansari, S. M., Lama, N., Blanc, N., Bosilkovska, M., Donelli, A., ... & Weitkunat, R. (2019). Effects of switching to a Heat-Not-Burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 28(11), 1934-1943.
- Lüdicke, F., Picavet, P., Baker, G., Haziza, C., Poux, V., Lama, N., & Weitkunat, R. (2018). Effects of switching to the menthol tobacco heating system 2.2, smoking abstinence, or continued cigarette smoking on clinically relevant risk markers: a randomized, controlled, open-label, multicenter study in sequential confinement and ambulatory settings (Part 2). *Nicotine and Tobacco Research*, 20(2), 173-182.
- Malinska, D., Szymański, J., Patalas-Krawczyk, P., Michalska, B., Wojtala, A., Prill, M., ... & John, S. (2018). Assessment of mitochondrial function following short-and long-term exposure of human bronchial epithelial cells to total particulate matter from a candidate modified-risk tobacco product and reference cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 115, 1-12.
- Martin, F., Talikka, M., Ivanov, N. V., Haziza, C., Hoeng, J., & Peitsch, M. C. (2016). Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 9: Application of systems pharmacology to identify exposure response markers in peripheral blood of smokers switching to THS2. 2. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S151-S157.
- McNeill, A., Brose, L. S., Calder, R., Bauld, L., & Robson, D. (2018). Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. *A report commissioned by Public Health England*. London: Public Health England.
- Munakata, S., Ishimori, K., Kitamura, N., Ishikawa, S., Takamami, Y., & Ito, S. (2018). Oxidative stress responses in human bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke and vapor from tobacco-and nicotine-containing products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 99, 122-128.
- Murphy, J., Liu, C., McAdam, K., Gaça, M., Prasad, K., Camacho, O., ... & Proctor, C. (2018). Assessment of tobacco heating product THPI. 0. Part 9: the placement of a range of next-generation products on an emissions continuum relative to cigarettes via pre-clinical assessment studies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93, 92-104.
- Nabavizadeh, P., Liu, J., Havel, C. M., Ibrahim, S., Derakhshandeh, R., Jacob, I., & Springer, M. L. (2018). Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tobacco control*, 27(Suppl 1), s13-s19.
- Ogden, M. W., Marano, K. M., Jones, B. A., Morgan, W. T., & Stiles, M. F. (2015). Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure. *Biomarkers*, 20(6-7), 391-403.
- Ogden, M. W., Marano, K. M., Jones, B. A., Morgan, W. T., & Stiles, M. F. (2015). Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 3. Biomarkers of biological effect. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 20(6-7), 404-410.
- Oviedo, A., Lebrun, S., Kogel, U., Ho, J., Tan, W. T., Titz, B., ... & Rodrigo, G. (2018). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 6: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure



- effects of a mentholated version compared with mentholated and non-mentholated cigarette smoke. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S93-S122.
- Phillips, B., Szostak, J., Titz, B., Schlage, W. K., Guedj, E., Leroy, P., ... & Sewer, A. (2019). A six-month systems toxicology inhalation/cessation study in ApoE^{-/-} mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of modified risk tobacco products, CHTP 1.2 and THS 2.2, compared with conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 126, 113-141.
- Phillips, B., Veljkovic, E., Boué, S., Schlage, W. K., Vuillaume, G., Martin, F., ... & Oviedo, A. (2016). An 8-month systems toxicology inhalation/cessation study in Apoe^{-/-} mice to investigate cardiovascular and respiratory exposure effects of a candidate modified risk tobacco product, THS 2.2, compared with conventional cigarettes. *Toxicological Sciences*, 149(2), 411-432.
- Poussin, C., Laurent, A., Peitsch, M. C., Hoeng, J., & De Leon, H. (2016). Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2. 2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells. *Toxicology*, 339, 73-86.
- Pratte, P., Cosandey, S., & Goujon Ginglinger, C. (2017). Investigation of solid particles in the mainstream aerosol of the Tobacco Heating System THS2. 2 and mainstream smoke of a 3R4F reference cigarette. *Human & experimental toxicology*, 36(11), 1115-1120.
- Schaller, J. P., Keller, D., Poget, L., Pratte, P., Kaelin, E., McHugh, D., ... & Yerly, M. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S27-S47.
- Schaller, J. P., Pijnenburg, J. P., Ajithkumar, A., & Tricker, A. R. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 3: Influence of the tobacco blend on the formation of harmful and potentially harmful constituents of the Tobacco Heating System 2.2 aerosol. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S48-S58.
- Sewer, A., Kogel, U., Talikka, M., Wong, E. T., Martin, F., Xiang, Y., ... & Peitsch, M. C. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2 (THS2. 2). Part 5: microRNA expression from a 90-day rat inhalation study indicates that exposure to THS2. 2 aerosol causes reduced effects on lung tissue compared with cigarette smoke. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81, S82-S92.
- Sturla, S. J., Boobis, A. R., FitzGerald, R. E., Hoeng, J., Kavlock, R. J., Schirmer, K., Whelan, M., Wilks, M. F., & Peitsch, M. C. (2014). Systems toxicology: from basic research to risk assessment. *Chemical research in toxicology*, 27(3), 314-329.
- Szostak, J., Boué, S., Talikka, M., Guedj, E., Martin, F., Phillips, B., ... & Hoeng, J. (2017). Aerosol from Tobacco Heating System 2.2 has reduced impact on mouse heart gene expression compared with cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicology*, 101, 157-167.
- Taylor, M., Thorne, D., Carr, T., Breheny, D., Walker, P., Proctor, C., & Gaça, M. (2018). Assessment of novel tobacco heating product THP1. 0. Part 6: a comparative in vitro study using contemporary screening approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 93, 62-70.
- Titz, B., Boué, S., Phillips, B., Talikka, M., Vihervaara, T., Schneider, T., ... & Schlage, W. K. (2016). Effects of cigarette smoke, cessation, and switching to two heat-not-burn tobacco products on lung lipid metabolism in C57BL/6 and ApoE^{-/-} Mice—an inte-



- grative systems toxicology analysis. *Toxicological Sciences*, 149(2), 441-457.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2010). A report of the Surgeon General: How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. En: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion -Office on Smoking and Health.
- van der Toorn, M., Frentzel, S., De Leon, H., Goedertier, D., Peitsch, M. C., & Hoeng, J. (2015). Aerosol from a candidate modified risk tobacco product has reduced effects on chemotaxis and transendothelial migration compared to combustion of conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 86, 81-87.
- van der Toorn, M., Sewer, A., Marescotti, D., Johne, S., Baumer, K., Bornand, D., ... & Pak, C. (2018). The biological effects of long-term exposure of human bronchial epithelial cells to total particulate matter from a candidate modified-risk tobacco product. *Toxicology in Vitro*, 50, 95-108.
- Wang, J., Yang, H., Shi, H., Zhou, J., Bai, R., Zhang, M., & Jin, T. (2017). Nitrate and nitrite promote formation of tobacco-specific nitrosamines via nitrogen oxides intermediates during postcured storage under warm temperature. *Journal of Chemistry*, 2017.
- Wertz, M. S., Kyriss, T., Paranjape, S., & Glantz, S. A. (2011). The toxic effects of cigarette additives. Philip Morris' project mix reconsidered: an analysis of documents released through litigation. *PLoS Med*, 8(12), e1001145.
- Wong, E. T., Kogel, U., Veljkovic, E., Martin, F., Xiang, Y., Boue, S., ... & Ivanov, N. V. (2016). Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 81 Suppl 2, S59-S81.
- World Health Organization. (2019). *Global health observatory data: Prevalence of tobacco smoking*. Recuperado de: <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
- Zanetti, F., Sewer, A., Mathis, C., Iskandar, A. R., Kostadinova, R., Schlage, W. K., ... & Martin, F. (2016). Systems toxicology assessment of the biological impact of a candidate modified risk tobacco product on human organotypic oral epithelial cultures. *Chemical Research in Toxicology*, 29(8), 1252-1269.
- Zanetti, F., Titz, B., Sewer, A., Sasso, G. L., Scotti, E., Schlage, W. K., ... & Keppler, B. R. (2017). Comparative systems toxicology analysis of cigarette smoke and aerosol from a candidate modified risk tobacco product in organotypic human gingival epithelial cultures: A 3-day repeated exposure study. *Food and Chemical Toxicology*, 101, 15-35.