



MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARIA DE ESTADO DE
SANIDAD

DIRECCIÓN GENERAL DE
SALUD PÚBLICA

BOLSITAS DE NICOTINA (“NICOTINE POUCHES”)

(INFORME DEL INSTITUTO FEDERAL PARA VALORACIÓN DE RIESGOS (BfR)
DE ALEMANIA)

UNIDAD DE PREVENCIÓN DEL TABAQUISMO

Abril 2023



CONTENIDO:

Justificación	3
Conclusiones	3
1. Introducción	4
2. Evaluación de riesgos	4
2.1. Identificación de riesgos	4
2.2. Tipificación de riesgos	6
2.3. Evaluación de la exposición	12
2.4. Caracterización de riesgos	18
3. Opciones de gestión de riesgos. Medidas recomendadas	19
4. Otros aspectos	21
Bibliografía	22

Justificación

Dada la novedad y el riesgo potencial de estos nuevos productos, el Instituto Federal para valoración de Riesgos (BfR) de Alemania junto con la Universidad Ludwig-Maximilian de Múnich (LMU) han llevado a cabo una investigación exhaustiva basada en estudios precedentes y datos obtenidos de investigación propia sobre su composición y farmacocinética, así como la comparación de estos productos con los cigarrillos tradicionales.

Estos productos fueron notificados por primera vez en Suecia, Estados Unidos y Reino Unido en 2019.

Los “Nicotine pouches” son bolsitas de administración oral que contienen sales de nicotina junto con otras sustancias, entre las que se encuentran la celulosa microcristalina, carbonato de sodio y otras sales de carbónico, ácido cítrico y diversos aromas¹. En ningún caso contienen tabaco y por ello, y por su origen químico, a veces los definen como productos completamente “blancos”.



Conclusiones

Los “Nicotine pouches” son productos sin tabaco, pero con nicotina sintética. La máxima concentración de este producto encontrada fue de 47,5 mg nicotina/pouch, además también se encontraron nitrosaminas específicas del tabaco en algunas unidades.

Los estudios realizados muestran que al menos la mitad del contenido de nicotina del *pouch* puede ser absorbido, alcanzando niveles relevantes en sangre semejantes a los alcanzados tras el consumo de cigarrillos convencionales y en algunos cigarrillos electrónicos. Para el caso de los *pouches* de alta dosificación, los niveles de nicotina en sangre pueden superar significativamente a los alcanzados con los cigarrillos normales. En ambos casos sigue una cinética similar y se sugiere un mecanismo adictivo comparable.

Para la administración vía oral, se establece una dosis tóxica aguda a partir de 5 mg/kg de peso corporal. Posee efectos cardio-vasculares bien definidos y en mujeres embarazadas puede incrementar el riesgo de muerte fetal, en cambio no podemos definir los efectos tóxicos a largo plazo por falta de datos en la actualidad. En base a estos efectos sobre la salud, el BfR ha definido tres grupos de riesgo: niños, adolescentes y no-fumadores; mujeres embarazadas y lactantes; y pacientes cardio-vasculares.

Se reportaron algunos casos de toxicidad con el uso de los “nicotine pouches” pero ninguno fue grave.



1. INTRODUCCIÓN

El tabaco tradicional como los cigarrillos, tabaco de liar y pipas de tabaco provienen de la planta de tabaco, contienen un máximo de 1,5% de nicotina² y están suficientemente bien estudiados y legislados. La nicotina también es utilizada como medicamento o en dispositivos médicos como terapia sustitutiva en cesación tabáquica.

En Suecia tradicionalmente se comercializan pequeñas bolsitas de tabaco llamadas “snus” que se sitúan entre la encía y el labio superior. En el resto de la Unión Europea está prohibido, pero en Estados Unidos se venden productos similares.

En los últimos años ha surgido una nueva versión de estos, sustituyendo el tabaco por nicotina de síntesis entre otros productos. El presente estudio se basa tan sólo en la nicotina presente en estos *pouches*.

2. EVALUACIÓN DE RIESGOS

2.1. Identificación de riesgos

Para la realización de los estudios químicos se adquirieron on-line 44 “nicotine pouches” y se estudiaron datos de peso, concentración de nicotina, pH, nitrosaminas específicas del tabaco y los datos del etiquetado³.

El peso medio de los *pouches* fue de 0.6 g y el promedio de nicotina contenido en cada uno 47,5 mg (el de menor contenido era de 1,79 mg)⁴.

Son productos de pH generalmente básico (en promedio 8,8) aunque hubo una muestra de pH ácido. Se calculó una fracción de nicotina libre del 86%⁴, para ello se utilizó la ecuación de Henderson-Hasselbach. Esta forma de la nicotina es la que puede atravesar las barreras celulares y, en este caso, la mucosa oral.

Todos estos valores pueden variar dependiendo del país en el que se adquieran.

Los estudios de liberación de nicotina se realizaron mediante estudios de solubilidad y los estudios de cinética se realizaron en la Clínica de Dependencia del Tabaco de la LMU de Múnich. Al igual que en los cigarrillos electrónicos y en los productos de tabaco calentados, los sabores tienen un fuerte impacto sobre la atracción por los “nicotine pouches”. La definición de producto aromatizado no-aromatizado, así como el potencial esquema regulatorio está actualmente en discusión.

Respecto del etiquetado, sólo un tercio de los productos declaraban su concentración en mg/g o mg/pouch, muchos otros hacían alusiones a la concentración con adjetivos como “fuerte”, “extrafuerte”, “ultra”, “extreme” o “brutal”. Una vez analizados los productos correspondientes

a estas denominaciones se comprobó que las concentraciones de nicotina de los productos denominados como “light” eran sólo escasamente menores que los calificados como de concentración media, y entre los de potencia media y fuerte había un gran solapamiento en sus concentraciones. Los de concentración extra-fuerte (ultra, extreme, brutal...) presentaban concentraciones entre 12,1 a 47,5 mg/pouch⁴.

Todos ellos llevaban aviso contra el consumo por menores de edad pero raras veces (excepto en cuatro de ellos) desaconsejaban su uso para embarazadas.

Debido a la alta toxicidad de la nicotina los productos deben llevar el pictograma GHS07 y la palabra “Advertencia” o bien el pictograma GHS06 y la palabra “Peligro”.



pictograma GHS07



pictograma GHS06

Tasa de liberación de nicotina:

Hay importantes variaciones dentro del estudio. En 4 de las 15 muestras se liberó más del 70% de la nicotina en los primeros cinco minutos, mientras que en 7 de ellas hicieron falta 10 minutos para liberar menos de un 60%. En promedio la mayoría de los pouches liberaron más de un 80% de su contenido en nicotina durante el periodo estimado. Podemos concluir que, en general, la mayoría de la nicotina es liberada en un plazo de 20 minutos.

Nitrosaminas específicas del tabaco en “nicotine pouches”

La planta del tabaco contiene de manera natural tanto nicotina como alcaloides de la nicotina (nornicotina, anatabina y anabasina) que durante el proceso de fermentación se transforman en nitrosaminas específicas: N-nitrosornicotina (NNN), N-nitrosoanatabina (NAT), N-nitrosoanabasina (NAB) y 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK). Por este motivo los cigarrillos presentan una alta concentración de dichas nitrosaminas, pero también aparecen en importantes cantidades en varios productos de tabaco oral.

Estos carcinógenos han sido investigados en varios estudios con resultados diversos. En un estudio de 2017 del Instituto Nacional de Salud Pública de Japón⁵ en cigarrillos sin combustión, se encontraron unos valores de 1900 ng de NNN y 530 ng NNK por cada cigarrillo; un estudio norteamericano más reciente⁶ analizó muestras de “snus” americano y sueco y concluyeron que las muestras, en promedio, contenían concentraciones de NNN de hasta 1930 ng/pouch y de NNK hasta 696 ng/pouch.

Aunque, en principio, los “nicotine pouches” no contienen tabaco, la nicotina utilizada puede ser a veces de origen vegetal y contener trazas de las nitrosaminas características. Igual ocurre en



los líquidos de cigarrillos electrónicos en los que se encontraron concentraciones de NNN hasta 60ng/ml y de NNK 10 ng/ml⁷.

En este estudio se identificaron nitrosaminas en más de la mitad de los *pouches* analizados. Las concentraciones más altas encontradas fueron de 13 ng por bolsa para NNN; 5,4 ng por bolsa para NNK; 2,5 ng por bolsa para NAT; y 5,6 ng por bolsa para NAB⁴. Hay que tener en cuenta que los TSNA (Nitrosaminas específicas del Tabaco, por sus siglas en inglés) también pueden formarse de forma endógena en el tracto digestivo⁸.

Una investigación realizada por un fabricante identificó valores de TSNA de <10 ng/g para cuatro productos. En el mismo estudio, se analizaron los niveles de NNN y NNK de tres productos de “snus” diferentes y mostraron un rango de 640-560 ng/g para NNN y un rango de 200-89 ng/g para NNK⁹. El mismo estudio también investigó otros posibles ingredientes y contaminantes en la composición: carbonilos (formaldehído, acetaldehído, acroleína y crotonaldehído), compuestos orgánicos (benzo[a]pireno, 1,3-butadieno y benceno), elementos químicos (arsénico, plomo, cadmio, cromo, níquel y mercurio) y aflatoxinas (B1, B2, G1 y G2), en estos casos los niveles estaban por debajo de los respectivos límites de detección.

2.2. Tipificación de riesgos

La nicotina es un alcaloide de pH básico débil con un valor pKa de 8,0². La nicotina estimula los receptores nicotínicos de acetilcolina, que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso autónomo, por ello la exposición a la nicotina desencadena una serie de reacciones (dosis-dependientes) en el organismo, entre ellas un aumento de la presión sanguínea y del ritmo cardíaco. Los síntomas leves de intoxicación son náuseas y vómitos, una intoxicación de mayor intensidad incluye diarrea, aumento de la salivación y ralentización del ritmo cardíaco. La intoxicación grave puede caracterizarse por convulsiones y depresión respiratoria¹⁰.

Debido a sus propiedades electrofílicas, las nitrosaminas provocan modificaciones en las bases del ADN¹¹. Las nitrosaminas son fuertes carcinógenos genotóxicos con efectos específicos en los órganos. Hasta ahora se han detectado un total de siete TSNA en productos de tabaco sin humo. Dos de estas sustancias (NNN y NNK) han sido clasificadas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) como carcinógenos del Grupo 1 (cancerígenos para los humanos)¹².

Hasta hace unos años, en los libros de texto de farmacología y toxicología se describía como dosis letal de nicotina una dosis oral de 60 mg por persona. En 2014, este supuesto fue revisado por un farmacólogo que, a la vista de las fuentes confusas y de las descripciones de casos de intoxicación en humanos, concluyó que la dosis oral letal en humanos era > 0,5 g de nicotina/individuo¹³. En una evaluación de la nicotina realizada en 2015 según la legislación vigente sobre productos químicos, el Comité de Evaluación de Riesgos (RAC) de la Agencia



Europea de Sustancias y Preparados Químicos (ECHA) adoptó estos mismos criterios¹⁴. En esta evaluación de la ECHA, se reevaluaron las clasificaciones de la toxicidad aguda de la nicotina. El RAC llegó a la conclusión de que sólo los estudios sobre toxicidad oral aguda en ratones y perros son relevantes para la clasificación, ya que los estudios en ratas dieron como resultado valores de DL₅₀ significativamente más altos. Los valores de la DL₅₀ fueron de 3,3 y 24 mg/kg de peso corporal en ratón, y de 9,2 mg/kg de peso corporal en perros¹⁴. Estos valores estaban dentro del rango calculado en la evaluación de la toxicidad en humanos, con una DL₅₀ de 6,5 a 13 mg/kg de peso corporal. En consecuencia, el RAC propuso una clasificación de la nicotina como Tóxico Agudo 2 (oral), con la advertencia de peligro "H300: Fatal por ingestión" y con una toxicidad aguda estimada en 5 mg/kg de peso corporal. Esta recomendación se ha convertido en ley con la adopción del Reglamento de la UE 2018/1480.

En la sesión de diciembre de 2020 del Comité de Evaluación de Intoxicaciones del BfR, se informó de algunos casos de intoxicación por "nicotine pouches". En un caso, se había ingerido una bolsita con 20 mg de nicotina. La persona afectada recibió carbón activo por parte del servicio de emergencias, pero no desarrolló más síntomas que un dolor de estómago. En abril de 2022, se notificaron varios casos nuevos de intoxicación con bolsas de nicotina. La mayoría de los síntomas notificados fueron náuseas/vómitos y sudores fríos.

También se examinaron otros efectos en los participantes de un estudio, en el que también colaboró un fabricante, que comparó la toxicocinética de la nicotina cuando se utilizan bolsas de nicotina y cuando se utiliza "snus" sueco (véase también el apartado 2.3)¹⁵. Se investigaron la frecuencia cardíaca y la sensación de zumbido en la cabeza. Para este estudio se utilizaron bolsitas de nicotina (3 y 6 mg de nicotina/bolsa) y "snus" (8 mg de nicotina/bolsa) durante 60 minutos.

Los "nicotine pouches" en dosis única fueron bien tolerados. Dos casos de sequedad de boca se evaluaron como relacionados con la sustancia. El aumento de la frecuencia cardíaca (ver tabla 1) se explica fácilmente por los efectos de la nicotina, ambos efectos son dosis-dependientes: los cambios en el grupo de la dosis de 6 mg son significativamente mayores que los del grupo de la dosis de 3 mg. Para el otro criterio de valoración, el zumbido de cabeza, el "snus" sueco demostró valores de la EVA significativamente más altos que los registrados para dos dosis de "nicotine pouches"¹⁵.

Un estudio comparativo de un fabricante investigó cinco productos de "nicotine pouches" distintos con un contenido de nicotina que iba de 6 a 10 mg por bolsa. Se registraron un total de 27 acontecimientos adversos: de ellos, 26 fueron leves y 1 de intensidad moderada; 19 de estos acontecimientos se consideraron relacionados con el producto¹⁶.



Producto	Max. 'sensación zumbido' VAS (mm)		Max. cambios frecuencia cardiaca (bpm)	
	Mediana (Q1, Q3)	Rango	Mediana (Q1, Q3)	Rango
3 mg nicotina	9 (4, 19)	0–59	8.5 (5.5, 14.5)	4.0–18.0
6 mg nicotina	11 (5, 26)	0–63	10.5* (9.5, 16.5)	4.5–22.5
"snus" (8 mg)	24* (12, 47)	0–62	11.0 (4.0, 15.0)	0.0–22.0

Tabla 1: Efectos de las bolsitas de nicotina y del "snus" en los voluntarios (según Lunell, E, et al. [17])

Se investigó la frecuencia cardíaca (latidos por minuto, bpm) y el "zumbido en la cabeza" con la ayuda de una escala visual analógica (VAS) durante el uso de 60 minutos de bolsas de nicotina o "snus" sueco con 8 mg de nicotina por bolsa. (* Diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo con 3 mg de nicotina/bolsa ($p < 0,05$), test de Wilcoxon)

Otro estudio comparativo del mismo fabricante investigó *pouches*, chicles y pastillas con un contenido de nicotina de 4 mg cada uno. Se contabilizaron un total de 40 acontecimientos adversos: de ellos, 29 se evaluaron como relacionados con el producto, de los cuales 7 se produjeron tras el uso de los "pouches", 9 tras el uso del chicle y 13 tras el consumo de las pastillas. De estos 29 acontecimientos adversos, 28 fueron de poca importancia, siendo los mareos los más frecuentes, seguidos de las náuseas¹⁷.

En un estudio de otro fabricante, se investigaron dos "nicotine pouches" con diferente contenido de nicotina, con dosis de 5,8 y 10,1 mg cada uno. En dos casos se citó dolor de cabeza como acontecimiento adverso relevantes¹⁸.

Junto con la Clínica de Dependencia del Tabaco de la LMU de Múnich, el BfR llevó a cabo un estudio en el que se investigó la farmacocinética de la absorción y excreción de nicotina tras el uso de "nicotine pouches" y cigarrillos (véase apartado 3.1.3). Un total de 15 voluntarios consumieron uno de los productos investigados por día en un estudio de cinco días. En cuatro de ellos se consumió un "pouch" de distintas concentraciones (sin nicotina, 6 mg de nicotina, 20 mg de nicotina o 30 mg de nicotina) durante 20 minutos, mientras que en otro día del estudio se fumó un cigarrillo de tabaco estándar. A lo largo de cuatro horas, se tomaron muestras de sangre en momentos predefinidos y se midieron parámetros como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la rigidez vascular, los cambios en la mucosa oral, los efectos secundarios y la abstinencia aguda de nicotina. La frecuencia cardíaca se midió antes del consumo y después de éste, a los 5, 20 y 30 minutos.

Los "pouches" sin nicotina y con 6 mg de ésta, no provocaron un aumento de la frecuencia cardíaca, mientras que con los demás, el efecto más fuerte se observó después de sólo cinco minutos: la frecuencia cardíaca aumentó en 12 latidos por minuto (lpm) en el grupo que consumió las bolsitas de 20 mg y incrementándose en 27 lpm en el grupo de usuarios de cigarrillos. Estos últimos consumieron sus cigarrillos en cinco minutos, pero la frecuencia



cardíaca seguía elevada 20-30 minutos después. El consumo de cada *pouch* se prolongó durante 20 minutos, pero la frecuencia cardíaca disminuyó ligeramente después de éstos en comparación con el máximo medido a los 5 minutos. Este descenso fue más pronunciado después de 30 minutos.

Los demás efectos secundarios se contrastaron en cada medida con la escala visual de análogos (VAS), que puntúa entre 0 y 10. Las puntuaciones dadas a los efectos secundarios de somnolencia, palpitaciones, dolor de cabeza, irritación de la garganta, sudoración, mareos, manos y pies fríos, náuseas y ganas de vomitar fueron inferiores a 3 de media en cada intervalo de medición. Mientras que el cigarrillo de tabaco rara vez causó irritación en la mucosa oral, todos los usuarios de la bolsa de nicotina informaron de una irritación de la mucosa oral que iba de moderada (0-20 mg de nicotina) a grave (30 mg). El zumbido subjetivo de la cabeza después de consumir el cigarrillo de tabaco y la bolsa de 30 mg fue aproximadamente el mismo.

En 2009, la EFSA estableció una dosis aguda de referencia (DAR) para la nicotina de 0,0008 mg/kg de peso corporal, aplicando un LOAEL (Lowest observed adverse event) de 0,0035 mg/kg de peso corporal. El efecto adverso en este caso fue un aumento de la frecuencia cardíaca¹⁹. Con esa dosis, la frecuencia cardíaca aumentó en unos 7 lpm²⁰. El aumento medio de 8,5 latidos cuando se utilizan bolsas de nicotina con 3 mg de nicotina es comparable (véase la tabla 1). En el estudio del BfR y la LMU, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca de 12 lpm tras utilizar una bolsita de 20 mg durante cinco minutos. En el mismo estudio, se registró un aumento de la frecuencia cardíaca de 27 latidos por minuto tras el consumo de un cigarrillo. Por lo tanto, se puede concluir que el consumo de cigarrillos tiene un efecto sobre la frecuencia cardíaca comparable al del uso de “nicotine pouches” de 30 mg de nicotina. A diferencia del estudio de Lunell, que demostró un aumento de la frecuencia cardíaca tras el uso de bolsitas de 3 mg y 6 mg durante 60 minutos, en el estudio del BfR y la LMU no se observó ningún aumento de la frecuencia cardíaca tras el uso de bolsitas de 6 mg durante 20 minutos.

Un artículo de revisión ha destacado la relación entre la nicotina y la diabetes tipo II²¹. El consumo de cigarrillos es un importante factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo II. En comparación con los no fumadores, los fumadores tienen una mayor resistencia a la insulina, aunque no hay pruebas de que haya un efecto sobre la secreción de insulina. Por un lado, la nicotina puede aumentar la resistencia a la insulina al aumentar los niveles de antagonistas de ésta (catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento); por otro lado, la nicotina activa una proteína quinasa que puede inducir dicha resistencia a la insulina²¹.

Toxicidad reproductiva

La nicotina atraviesa la placenta humana durante todo el embarazo²². Las concentraciones de nicotina en la placenta, en el líquido amniótico y en el suero fetal son mayores que en el suero materno²². Se han determinado las concentraciones de nicotina post-parto tanto en la leche



materna como en suero, y se ha descubierto que la concentración en la leche materna es 2,9 veces mayor que en el suero²³.

En Suecia se llevó a cabo un estudio de cohortes poblacional para investigar el riesgo de muerte al nacer en madres consumidoras de tabaco o “snus” en comparación con madres que no los consumen. La investigación se realizó mediante un análisis del registro de nacimientos entre los años 1999 y 2006 (n = 610.879). El registro de nacimientos también contiene información sobre el consumo de tabaco de la madre, entre otros datos. Un total de 7.629 mujeres consumían “snus”, 41.488 se describían como fumadoras ligeras (de 1 a 9 cigarrillos al día); y 17.014 se describían como fumadoras empedernidas (al menos 10 cigarrillos al día). No se disponía de datos sobre el consumo de tabaco para 39.734 mujeres.

La tabla 2 muestra que el consumo de “snus” aumenta el riesgo de fallecimiento fetal. Las fumadoras empedernidas de cigarrillos presentaban un riesgo aún mayor de nacimiento de mortinatos²⁴.

Las consumidoras de tabaco se agruparon en función del consumo de “snus” o cigarrillos al día. La tabla presenta los mortinatos (casos), la extrapolación en casos por mil embarazadas, y la odds ratio ajustada.

Consumo de tabaco	N	Casos	Proporción (1/1000)	Odds-ratio ajustada	95% (IC)
Ninguno	504531	1386	2,7	1,00	
“snus”	7629	40	5,2	1,60	1,13-2,29
Cigarrillos					
1-9	41488	172	4,1	1,40	1,17-1,67
≥ 10	17014	120	7,1	2,42	1,96-2,99

Tabla 2: Relación entre el consumo de tabaco y mortandad perinatal (extraído de Wikström, A.K. 2010)

Genotoxicidad

Tras analizar diversos estudios se observaron discrepancias dependiendo de si el estudio era en humano o en ratón y de la duración del consumo.

En su monografía sobre las bolsas de nicotina, el Instituto holandés de Salud Pública (RIVM) no encontró evidencia de propiedades mutagénicas para la nicotina²⁵.

La nicotina ha sido sometida a pruebas de propiedades genotóxicas en varios estudios. Varias pruebas de Ames dieron resultados negativos²⁶⁻²⁸ y otro de los estudios arrojó resultados negativos tanto en la prueba de Ames como en el intercambio de cromátidas hermanas (SCE) en células de ovarios de hámster chino²⁹. También se obtuvieron resultados negativos en una



prueba de mutagenicidad de la hipoxantinafosfo-ribosiltransferasa (HPRT) realizada en células V79³⁰. Se realizó una prueba de micronúcleos in vitro con linfocitos humanos, que también dio resultados negativos³¹.

En un artículo de revisión se describen estudios con resultados positivos de las pruebas SCE y de aberración cromosómica en células de ovarios de hámster chino. Estos resultados positivos se confirmaron in vitro tanto para las pruebas de SCE como para las de aberración cromosómica en linfocitos humanos³². Los estudios in-vitro en fibroblastos de tejido gingival humano mostraron un aumento significativo de la formación de micronúcleos tras el tratamiento con nicotina³³.

Un estudio in vivo de 1 y 2 mg de nicotina/kg de peso corporal en ratones macho no mostró un aumento significativo en la formación de micronúcleos en la médula ósea³⁴. En un estudio de seguimiento, se aplicaron dosis más altas de nicotina (hasta 16 mg/kg de peso corporal) y tiempos de tratamiento más largos (hasta 36 horas). Con dosis altas de 8 y 16 mg/kg de peso corporal, y después de 30 y 36 horas, se observó un aumento de la formación de micronúcleos en la médula ósea de ratones hembra y macho³⁵.

En resumen, pueden observarse resultados positivos y negativos dentro del mismo sistema de ensayo, tanto en estudios in vitro como in vivo.

Carcinogenicidad

En su monografía sobre las bolsas de nicotina, el RIVM no encontró pruebas de las propiedades cancerígenas de la nicotina²⁵. La revisión de 2015 de Sanner y Grimsrud llega a la conclusión de que no se pueden extraer conclusiones sobre los posibles efectos cancerígenos del tratamiento a largo plazo con nicotina³². Una publicación reciente investigó los efectos cancerígenos de un aerosol de cigarrillo electrónico en ratones³⁶. Los animales (n = 45) fueron expuestos a dicho aerosol durante 54 semanas, 4 horas al día y 5 días a la semana; el líquido utilizado tenía una concentración de nicotina de 36 mg/ml. Cinco animales del grupo de tratamiento murieron o requirieron la eutanasia. Los grupos de control fueron expuestos al vehículo (n = 20) o al aire filtrado (n = 20). Nueve de los 40 ratones tratados desarrollaron tumores pulmonares que se identificaron como adenocarcinomas. Un animal del grupo de control con aire filtrado desarrolló un adenocarcinoma. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grupos de control con el grupo tratado³⁶. El estudio tiene una serie de deficiencias, a saber: sólo se utilizó una dosis en el grupo tratado; el tamaño de los grupos era menor que el especificado en las directrices para los estudios de carcinogenicidad a largo plazo; y el aerosol de los cigarrillos electrónicos contiene otras sustancias carcinógenas además de la nicotina. En consecuencia, este estudio no permite una evaluación concluyente del efecto cancerígeno de la nicotina.

Efecto adictivo



El BfR no ha identificado ningún resultado específico sobre el efecto adictivo de las bolsas de nicotina hasta la fecha. No obstante, en el apartado 3.1.3 se analizan los resultados del estudio farmacocinético realizado por el BfR y la LMU en cuanto a la posible inducción de adicción.

2.3. Evaluación de la exposición

La nicotina puede absorberse por vía oral, dérmica o por inhalación. Cuando se utilizan cigarrillos convencionales o cigarrillos electrónicos, la absorción por inhalación es la más importante. En el artículo de revisión de Benowitz² se han resumido los hechos clave de la farmacocinética y el metabolismo de la nicotina. Según este artículo, el consumo de un cigarrillo conduce a la absorción sistémica de 1 a 1,5 mg de nicotina. En la UE, el límite máximo de concentración de nicotina en el humo de un cigarrillo es de un miligramo. Después de inhalar el humo del cigarrillo, la nicotina llega al cerebro en 10 a 20 segundos². A un pH de 7,4, la nicotina ionizada está presente en el torrente sanguíneo en una proporción aproximada de 69% y 31% no-ionizada (base libre). Sólo esta última es capaz de atravesar las membranas celulares.

Cuando se utilizan “nicotine pouches”, la nicotina se absorbe principalmente a través de la mucosa de la cavidad oral. Las bolsas de nicotina se colocan entre el labio superior y la encía durante un periodo de hasta 30 minutos, y luego se retiran. Las bolsitas no deben tragarse.

Un estudio de 2020 realizado en Suecia ha investigado la farmacocinética de la nicotina de las bolsas de nicotina comparando con el “snus” tradicional¹⁵. En este estudio, financiado por un fabricante, se investigaron tres concentraciones de nicotina en dos brazos de estudio (3 y 6 mg de nicotina por bolsa en el primer brazo y 8 mg de nicotina por bolsa en el segundo brazo). Se investigó el “snus” en el primer brazo del estudio (peso: 1 g por bolsa, 8 mg de nicotina por bolsa). Los voluntarios (n = 17) se colocaron una bolsita entre el labio superior y la encía y la retiraron después de 60 minutos. Se tomaron muestras de sangre al principio, en varios momentos durante el uso y hasta cinco horas después de retirar las bolsitas; estas muestras se analizaron para determinar las concentraciones de nicotina en el plasma sanguíneo. Las bolsas desechadas se examinaron para determinar su contenido de nicotina restante. Los autores utilizaron estos datos para calcular la extracción de nicotina. La tasa extracción fue del 56% y del 59% para las bolsitas de 3 mg y 6 mg, del “snus” se extrajo sólo un 32% (véase la tabla 3).



Producto	Nº de participantes	Contenido en nicotina (mg/pouch)	Nicotina extraída (mg/pouch)	Nicotina extraída (% del total)
Nicotinepouch	17	3	1,59	55,9
Nicotinepouch	17	6	3,51	59,1
Nicotinepouch	30	8	3,79	50,4
“snus” sueco	17	8	2,41	32,0
“snus” sueco	30	2 x 8	5,04 (2 unidades)	32,6
“snus” americano	30	18	2,99	18,9

Tabla 3: Nicotina liberada de pouches y “snus”

Resumen de resultados de los dos brazos del estudio, en los que participaron diferente número de voluntarios. En el primer brazo los participantes utilizaron “Snuss” sueco con 8 mg de nicotina. En el segundo brazo se utilizaron dos pouches de 8 mg.

Las concentraciones máximas en sangre para las dosis de 3 mg y 6 mg fueron de 7,7 ng/ml y 14,7 ng/ml, respectivamente. El “snus” (8 mg de nicotina/bolsa) arrojó 10,6 ng/ml (véase la tabla 4). Estas concentraciones se midieron a los 61 min (bolsa de 3 mg de nicotina), 66 min (bolsa de 6 mg de nicotina) y 69 min (“snus”) después de la aplicación. Las vidas medias fueron de 152 min (bolsa de 3 mg de nicotina), 140 min (bolsa de 6 mg de nicotina) y 144 min (“snus”) (véase la tabla 4).

En la segunda rama del estudio sueco se investigó la farmacocinética en un grupo más amplio de voluntarios (n = 30) tras consumir bolsitas de 8 mg de nicotina, y también se comparó con el “snus” sueco y americano. El “snus” sueco contenía 8 mg de nicotina por bolsa. En el segundo brazo del estudio, los voluntarios utilizaron dos bolsitas al mismo tiempo, lo que supuso una exposición combinada a la nicotina de 16 mg. El producto americano contenía 18 mg de nicotina por bolsa. La extracción de nicotina de los *pouches* de 8 mg de nicotina fue del 50%, mientras que fue del 33% en el “snus” sueco y del 19% en el “snus” americano (véase la tabla 3). Como se resume en la tabla 4, las concentraciones máximas en sangre fueron de 18,5 ng/ml después de 59 min para el *pouch* de 8 mg de nicotina; 21,2 ng/ml a los 63 min para el “snus” sueco; y 16,9 ng/ml a los 65 min para el “snus” americano. Las semividas fueron de 109 min (bolsa de nicotina), 114 min (“snus” sueco) y 115 min (“snus” americano)¹⁵.

El estudio de Lunell et al.¹⁵ muestra que, tras 60 minutos de uso, el organismo absorbe al menos la mitad de la nicotina contenida en la bolsa (véase la tabla 3). Aunque la mayor parte de la nicotina se absorbe directamente a través de la mucosa oral, parte de la nicotina también puede ser disuelta en la saliva e ingerida. Esta fracción puede absorberse en el tracto gastrointestinal.

Se obtuvieron diferentes valores de extracción de nicotina para las dos muestras de “snus” investigadas: 19% para el producto estadounidense y del 33% para el producto sueco (véase la tabla 3). Algunos fabricantes de bolsitas de nicotina y “snus” recomiendan tiempos de utilización considerablemente más cortos (20-30 minutos) por lo que cabe suponer que se absorberá



menos nicotina. Sin embargo, las bolsitas que contienen tabaco (“snus”) suelen utilizarse durante 60 minutos³⁷ y es posible que este patrón de uso se traslade a las bolsitas de nicotina.

Producto	Contenido en nicotina (mg/pouch)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (min)	t _{1/2} (min)
Nicotinepouch	3	7,7	61	152
Nicotinepouch	6	14,7	66	140
Nicotinepouch	8	18,5	59	109
“snus” sueco	8	10,6	69	144
“snus” sueco	2 x 8	21,2	63	114
“snus” americano	18	16,9	65	115
Cigarrillo electrónico	No aplica	8,4	5	106
Cigarrillo	No aplica	15,0	Sin datos	Sin datos

Tabla 4: Toxicocinética de la nicotina (Adaptado de: Lunell et al. 2020)

Estudio de dos brazos, en los que participó un número diferente de sujetos. En el primer brazo, los sujetos utilizaron “snus” sueco con 8 mg de nicotina. En el segundo brazo, se utilizaron dos bolsitas que contenían 8 mg de nicotina. A modo de comparación, también se indican los valores de los cigarrillos convencionales y los cigarrillos electrónicos.

Los autores compararon los valores con los datos de la literatura sobre cigarrillos electrónicos, en los que se midieron concentraciones máximas de nicotina de 8,4 ng/ml después de 5 minutos y se encontró que la vida media era de 106 minutos¹⁵. Un estudio anterior encontró valores máximos de 15 ng/ml tras el consumo de cigarrillos convencionales³⁸. Como puede verse, los consumidores absorben cantidades significativas de nicotina de los “nicotine pouches”. Debido a la mayor extracción de nicotina en comparación con el “snus”, la absorción es mayor a partir de las bolsitas, a pesar de que éstas tienen el mismo contenido de nicotina. Además, el estudio muestra que las concentraciones de nicotina aumentan en proporción al incremento de la dosis de nicotina.

Un estudio farmacocinético realizado por otro fabricante investigó la farmacocinética de seis productos distintos con diferentes sabores, todos ellos con un contenido de nicotina de entre 3,30 y 3,82 mg por bolsa. Todos los voluntarios utilizaron todos los sabores suministrados. En la última parte del estudio, se permitió a los sujetos consumir su marca habitual de cigarrillos. Los participantes colocaron las bolsitas entre el labio superior y la encía durante 30 minutos. Las concentraciones máximas (C_{máx}) oscilaron entre 9,0 y 11,5 ng/ml para las bolsas de nicotina y fueron de 16,3 ng/ml para los cigarrillos. La concentración máxima de los cigarrillos se alcanzó



después de 7,5 minutos, y en el caso de las bolsas de nicotina después de 30,1-34,9 minutos. Los aromatizantes utilizados en las bolsitas no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética³⁹.

Un estudio farmacocinético de otro fabricante comparó cinco *pouches* de diferentes marcas con contenidos de nicotina que iban de 6 a 10 mg por bolsita con un cigarrillo. Las bolsitas de nicotina se colocaron entre el labio superior y la encía durante 60 minutos, el cigarrillo se fumó en 5 minutos. Las concentraciones máximas (C_{max}) oscilaron entre 11,9-17,5 ng/ml para las bolsitas de nicotina y fueron de 13,9 ng/ml para los cigarrillos. La concentración máxima para las bolsitas de nicotina se alcanzó a los 60-65 minutos, mientras que para los cigarrillos se alcanzó a los 7 minutos¹⁶.

En otro estudio farmacocinético del mismo fabricante, se comparó una bolsita de nicotina con dos productos sustitutivos (chicles y pastillas), todos ellos con una concentración de 4 mg de nicotina. El *pouch* se colocó entre el labio superior y la encía durante 60 minutos, el chicle se mascó durante 30 minutos, mientras que la pastilla se colocó en la cavidad oral y se chupó hasta que se disolvió por completo, aproximadamente diez minutos. Las concentraciones máximas (C_{máx}) fueron de 8,5 ng/ml para la bolsa de nicotina, 4,4 ng/ml para el chicle y 8,3 ng/ml para las pastillas. Las concentraciones máximas para el uso de pastillas y bolsas de nicotina se alcanzaron después de 60 minutos, y después de 50 minutos para la goma de mascar¹⁷.

Según la Asociación Federal Alemana de la Industria del Tabaco y Nuevos Productos (BVTE), las empresas asociadas en Alemania ofrecen productos que contienen hasta 20 mg de nicotina por bolsa. Los análisis realizados por el BfR muestran que en Alemania también hay productos que contienen hasta 47,5 mg de nicotina por bolsa. Por lo tanto, es posible que los productos con dosis de nicotina más elevadas den lugar a concentraciones de nicotina significativamente mayores en la sangre. Esta cuestión fue uno de los aspectos del estudio realizado conjuntamente con la Clínica Ambulatoria de Dependencia del Tabaco de la LMU de Múnich. Este estudio investigó la farmacocinética de la nicotina tras el uso de bolsas de nicotina y cigarrillos. Un total de 15 voluntarios utilizaron cada uno de los productos en investigación durante cinco días diferentes. En ellos se consumió una bolsita (sin nicotina, 6 mg de nicotina, 20 mg de nicotina y 30 mg de nicotina) durante 20 minutos, mientras que en otro día del estudio se fumó un cigarrillo estándar. A lo largo de cuatro horas, se tomaron muestras de sangre en puntos temporales predefinidos y se determinó la concentración de nicotina.

El estudio demostró que, en los primeros cinco minutos, la absorción de nicotina de las bolsitas de 30 mg era comparable a la del consumo de cigarrillos, pero no en el caso de las bolsitas con ≤ 20 mg de nicotina. Este rápido aumento de los niveles de nicotina se considera un factor crítico para el efecto adictivo del consumo de cigarrillos^{40,41}. Por tanto, el rápido aumento de los niveles en las bolsitas de nicotina de alta dosis sugiere que éstas también pueden tener un efecto adictivo similar. Tras el consumo de la bolsita de 30 mg, la concentración máxima en sangre fue de 29,3 ng/ml, más alta que tras fumar un cigarrillo (15,1 ng/ml). Es destacable la amplia gama de concentraciones máximas que se alcanzaron tras el uso de las tres bolsas de nicotina por separado.



No se encontró una correlación lineal entre la concentración de nicotina en la bolsa y la de la sangre. Dado que los productos proceden de diferentes fabricantes, puede ser que haya variaciones en el porcentaje y la tasa de liberación de nicotina. El hecho de que los productos de diferentes fabricantes puedan diferir en términos de liberación de nicotina ya ha sido demostrado por un estudio de liberación in vitro (véase la sección 3.1.1 - "Tasa de liberación de nicotina"). Los resultados de McEvans et al. también llegaron a resultados similares. En ese estudio, dos productos de diferentes fabricantes, cada uno de los cuales contenía 10 mg de nicotina por bolsa, dieron lugar a concentraciones máximas de 11,9 y 17,1 ng/ml tras 60 minutos de uso¹⁶.

Basándose en la hipótesis de que las concentraciones de nicotina en sangre de *pouches* con tasas de liberación similares, están directamente correlacionadas con el contenido de nicotina en la bolsa, se estimaron dichas concentraciones. Basado en los datos del producto de 30 mg, se calculó la concentración en sangre que se puede alcanzar con un producto de 16,6 mg que se reabsorba bien de forma comparable. Según la toxicidad aguda de la nicotina, el BfR definió estos 16,6 mg/bolsa como el límite superior aceptable. Los cálculos correspondientes dieron como resultado una concentración en sangre de 16,2 ng/ml. Esta concentración es comparable con la que se alcanza en la sangre tras el consumo de cigarrillos.

Hay que tener en cuenta que las bolsitas pueden utilizarse durante más de 20 minutos. En los estudios del fabricante citados anteriormente, se investigaron duraciones de uso que iban de 30 a 60 minutos. Es evidente que esto provocaría niveles más altos de nicotina en la sangre. Sin embargo, una encuesta realizada por un fabricante ha demostrado que la mayoría de los consumidores en Alemania utilizan su "nicotine pouch" entre 5 y 20 minutos⁴². Hay que tener en cuenta que se pueden utilizar dos bolsas simultáneamente, como demostraron Lunell et al¹⁵.



Autor y año	Contenido en nicotina	Tiempo de uso	t _{max} (rango de valores medios† o valores medios‡)	C _{máx} (rango de valores medios)
Lunell et al., 2020 [17]	3-8 mg	60 min	59 – 66 min†	7,7 – 18,5 ng/ml
McEwan et al., 2022 [18]	8-10 mg	60 min	60 -65 min‡	11,9 – 18,4 ng/ml
Rensch et al., 2021 [40]	≈ 4 mg	30 min	32 -33 min†	9,1 – 11,36 ng/ml
Chapman et al., 2022 [20]	5,8 – 10,1 mg	20 min	20 -30 min‡	5,1 – 7,9 ng/ml
Azzopardi et al., 2022 [19]	4 mg	60 min	60 min‡	8,3 ng/ml
BfR and LMU, 2022	6 – 30 mg	20 min	15 – 30 min‡	2,7 – 29,3 ng/ml

Tabla 5: Resumen de los estudios farmacocinéticos sobre los Nicotine pouches

(Los cinco primeros estudios fueron realizados por los fabricantes o con el apoyo financiero de los mismos)

En la mitad de estos estudios, las bolsas de nicotina se utilizaron durante una hora, mientras que en un estudio durante 30 minutos y en otros dos durante 20. El estudio del BfR y la LMU es el único que investigó concentraciones de nicotina significativamente superiores a los 10 mg por bolsa (véase la tabla 5).

En el estudio del BfR y la LMU de Múnich también se investigó la influencia sobre el deseo agudo de nicotina. Este deseo agudo de fumar se midió en varios momentos, después de iniciar el consumo de nicotina, mediante una pregunta ("En una escala del 1 al 7, ¿con qué intensidad siente la necesidad de fumar un cigarrillo en este momento?"). Las bolsitas de nicotina se utilizaron durante 20 minutos y los cigarrillos durante 5 minutos. En el enfoque de este estudio, incluso el producto sin nicotina redujo la necesidad de un cigarrillo. Aunque la reducción de los síntomas de abstinencia de la nicotina eran normalmente dosis-dependientes, las diferencias no eran estadísticamente significativas entre los grupos. La reducción del deseo de fumar fue mayor tras el consumo del cigarrillo. Tras un comienzo más débil, la reducción del deseo de fumar en el grupo de 30 mg alcanzó valores comparables a los del consumo de cigarrillos.

Los datos sobre el uso de bolsas de nicotina en la población son escasos. Un estudio de un fabricante presenta resultados de las encuestas a consumidores de Suecia, en él pidieron a los encuestados que declararan su consumo diario de bolsas de nicotina cada tres meses entre el primer trimestre de 2018 y el cuarto trimestre de 2020. El tamaño de la muestra osciló entre 20-99 personas en 2018 y 2019, y varió entre 190-238 personas en 2020. En promedio, los encuestados consumieron 8,6 bolsitas de nicotina por día⁹. En un estudio de seguimiento, se comparó el uso de bolsas entre cuatro países europeos (Dinamarca, Alemania, Suecia y Suiza). Para ello se realizó una encuesta en línea entre los usuarios de bolsas de nicotina, que fue completada por 150 encuestados en Alemania. El uso más popular fue de 10 a 20 minutos,



mientras que entre el 15% y el 25% de los encuestados afirmaron utilizar las bolsas durante 20 a 30 minutos. El contenido de nicotina más común para una bolsita era de 6 a 15 mg por bolsita. El 73% de los encuestados utiliza entre una y cinco bolsitas al día. El sabor más popular era el mentolado, seguido de los aromas de frutas⁴². En 2021, se llevó a cabo una encuesta sobre bolsas de nicotina como parte del estudio DEBRA en Alemania. Este estudio encuestó a una muestra representativa en cinco oleadas distintas (N = 10.135). Durante el periodo de observación, el 0,1% eran usuarios actuales de bolsas de nicotina. La cifra de "usuarios habituales", que refleja tanto el consumo regular como la prueba de las bolsas, fue del 0,9%. Algo más de una quinta parte de los encuestados (21,9%) había oído hablar de los "nicotine pouches". Entre los consumidores habituales actuales y anteriores, la cantidad media consumida fue de 8 bolsitas al día. Sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra (N = 14) no proporciona un conjunto de datos sólido⁴³.

En Estados Unidos, las bolsas de nicotina sin tabaco se introdujeron en 2016 y la cuota de mercado en el segmento del tabaco sin humo aumentó hasta el 4% en 2019⁴⁴. En Estados Unidos también se llevaron a cabo análisis del comportamiento de los consumidores con respecto a las bolsitas de nicotina. Éstas solo atrajeron a una pequeña proporción de los que nunca habían consumido tabaco o habían sido consumidores (11-12%), al 36% de los fumadores activos y al 52% de los consumidores actuales de tabaco sin humo. La tasa de aceptación fue más alta (75%) entre las personas que consumían tanto cigarrillos como tabaco sin humo⁴⁵. Las ventas de "nicotine pouches" sin tabaco están aumentando en Estados Unidos. En 2021, se encuestó a una muestra representativa de fumadores adultos en Estados Unidos. Según las respuestas de la encuesta, el 29,2 % de este grupo ya había visto u oído hablar de las bolsas de nicotina sin tabaco, el 5,6 % ya las había probado y el 16,8 % expresó su interés en probar las bolsas de nicotina sin tabaco en los próximos 6 meses⁴⁶.

En Reino Unido, una encuesta realizada en 2019 a usuarios actuales y antiguos de cigarrillos o cigarrillos electrónicos reveló que el 4,4% de los encuestados había utilizado bolsas de nicotina al menos una vez⁴⁷. Todavía no se dispone de estudios comparables para Alemania.

2.4. Caracterización de riesgos

La nicotina está clasificada en la legislación sobre productos químicos como sustancia tóxica aguda, aunque esta clasificación se basa únicamente en la toxicidad tras ingestión oral. El Comité de Evaluación de Riesgos de la ECHA (Agencia Europea de Sustancias Químicas) ha establecido una estimación de toxicidad aguda (ATE) de 5 mg de nicotina/kg de peso corporal basada en diversos estudios en animales, y teniendo en cuenta también la toxicidad en humanos. El Reglamento CLP de la UE cita la siguiente fórmula para calcular la toxicidad aguda de las mezclas en el apéndice 1, parte 3, nº 3.1.3.6.1:



$$\frac{100}{ATE_{mix}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

La fórmula se escribe en términos de C_i .

$$C_i = (100 \times ATE_i) / ATE_{mix}$$

En este caso, se utiliza el valor de 5 mg/kg de peso corporal como ATE_i , es decir, la estimación de la toxicidad aguda para la nicotina. Para la ATE_{mix} , la estimación de la toxicidad aguda para las mezclas, se aplica un valor de 300 mg/kg de peso corporal. Se trata de un valor límite entre las categorías 3 y 4 de toxicidad oral aguda (véase el punto 3.1.1 del Reglamento CLP). De la fórmula se obtiene el siguiente valor:

$$(100 \times 5) / 300 = 1,67\%$$

En el caso de las bolsitas de nicotina, esto representaría una concentración de 16,7 mg/g de bolsa, lo que llevaría a una clasificación en la categoría de peligro 4 según la legislación sobre productos químicos. En esta categoría, no es necesario el etiquetado con el pictograma de la calavera y las tibias cruzadas.

Este límite es fácil de entender desde una perspectiva toxicológica. Como se describe en la sección 3.1.2, el uso de una bolsita con 6 mg de nicotina provocó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca en 10 latidos por minuto. La concentración propuesta aquí es casi tres veces mayor. A partir del estudio del BfR y la LMU, se estima que la concentración de nicotina en sangre tras 20 minutos de uso de un *pouch* con una dosis de 16,6 mg es equivalente al nivel en sangre tras fumar un cigarrillo.

Los NNN y NNK son carcinógenos genotóxicos para los que no se puede definir un valor límite. Por tanto, las concentraciones de TSNA en las bolsitas de nicotina debe estar por debajo del límite de detección.

3. OPCIONES DE GESTIÓN DE RIESGOS, MEDIDAS RECOMENDADAS

Actualmente, los “nicotine pouches” está clasificados como un nuevo alimento por las autoridades de vigilancia alemanas. Si se utiliza el valor ARfD de 0,0008 mg/kg de peso corporal, todas las bolsas de nicotina que contienen las concentraciones de nicotina presentadas en este informe serían retiradas del mercado. En cuanto a los efectos sobre la salud, el BfR define los siguientes tres grupos de riesgo: Niños, adolescentes y no fumadores, ya que la nicotina es una sustancia adictiva; mujeres embarazadas y lactantes, por los efectos de la nicotina durante el



embarazo y su paso a la leche materna; personas con enfermedades cardiovasculares, ya que la nicotina tiene fuertes efectos sobre el sistema cardiovascular.

Se viene debatiendo desde hace tiempo la relevancia de las variaciones en la concentración respecto de los efectos nocivos del tabaco o de los productos con nicotina. El objetivo de estos debates es crear opciones para que los fumadores cambien a productos de nicotina que contengan o liberen una menor concentración de sustancias nocivas^{48,49}.

Este modelo ha sido desarrollado por Abrams et al.⁵⁰. El continuo de minimización de daños descrito por los autores parte de la base de que los productos que contienen nicotina no son igualmente nocivos, sino que van desde un nivel de daño muy bajo (por ejemplo, los parches de nicotina) hasta un nivel de daño muy alto (por ejemplo, los cigarrillos). Los más nocivos son los cigarrillos, cuyo consumo se considera responsable de la muerte prematura de unas 127.000 personas al año en Alemania⁵¹ (para la metodología utilizada para este cálculo, véase⁵²). El “snus” sueco es mucho menos peligroso. Por otra parte, la comparación entre los no fumadores y los no consumidores de nicotina vuelve a revelar un mayor riesgo para la salud de los consumidores de “snus”. Recientemente, un análisis conjunto de ocho estudios de cohortes sobre el aumento de la mortalidad de los consumidores de “snus” en Suecia ha aportado más pruebas de este riesgo⁵³. Las bolsas de nicotina y los medicamentos sustitutivos de la nicotina, como los parches de nicotina, no contienen tabaco. Sin embargo, los parches de nicotina también pueden exponer a los pacientes a los TSNA⁵⁴.

Para las personas que no han fumado ni consumido nicotina anteriormente, cualquier forma de consumo de nicotina representa un mayor riesgo para su salud.

En el estudio del BfR, se encontraron TSNA genotóxicos y cancerígenos en algunas bolsitas de nicotina⁴. El hecho de que no se hayan detectado TSNA en muchos productos demuestra que la exclusión de estas sustancias es técnicamente posible. Desde el punto de vista toxicológico, los TSNA no deberían ser detectables en las bolsas de nicotina. Además, las sustancias contenidas en las bolsas de nicotina pueden ser ingeridas y están sujetas a interacciones con los componentes de los alimentos, la saliva y los jugos gastrointestinales. Las nitrosaminas se forman por la acción de agentes nitrosantes (como las sales de nitrito) preferentemente en medio ácido. Esto puede conducir a la formación endógena de TSNAs carcinógenos en el tracto digestivo humano⁵⁵. Por lo tanto, el contenido medido -y ocasionalmente muy alto- de nicotina de los “nicotine pouches” se considera crítico también en este contexto. Además de colmar las lagunas de conocimiento descritas, el control de calidad como resultado de las actividades de normalización y regulación parece ser útil como medio para minimizar los riesgos que plantean las bolsitas de nicotina.



4. OTROS ASPECTOS

El “snus” se consume en Suecia desde hace muchas décadas, y los hombres lo utilizan con mucha más frecuencia que las mujeres. Un estudio realizado en este país ha demostrado que los consumidores de “snus” no tienen más probabilidades de empezar a fumar cigarrillos. Por el contrario, los fumadores de cigarrillos que empiezan a usar “snus” tienen más probabilidades de dejar los cigarrillos⁵⁶. Al considerar las bolsitas de nicotina como una opción para dejar de fumar, hay que tener cuidado para evitar los casos de doble uso, como suele ocurrir con los usuarios de cigarrillos electrónicos. Por lo tanto, además de la vigilancia del mercado, se necesita una investigación independiente para estudiar los patrones de uso en varios subgrupos de la población, que también debería incluir a los no fumadores⁵⁷.

En cuanto a las enfermedades inducidas por el tabaco, Suecia es un país atípico en comparación con otros países europeos. Un informe de 2012 sobre las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer en Europa reveló que Suecia era el único país de Europa en el que el cáncer de pulmón no era la principal causa de mortalidad por cáncer en hombres⁵⁸. En este estudio se calcularon las tasas de mortalidad por cáncer estandarizadas por edad; Suecia tenía (de los 40 países europeos estudiados) el valor más bajo para cáncer de pulmón en hombres, con 26,4 por 100.000 en Suecia frente a 47,0 por 100.000 en Alemania⁵⁸. La tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres de Alemania es, por tanto, un 78% mayor. En 2020 se publicó un informe actualizado en el que se revelaba que la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón masculina en Alemania había aumentado desde entonces hasta una cifra un 90% superior a la de los hombres en Suecia⁵⁹.

Estos hechos son bien conocidos y fueron abordados recientemente, por ejemplo, por la Red de Asistencia de la Sociedad de Investigación sobre la Nicotina y el Tabaco⁶⁰. Sin embargo, queda por demostrar si los efectos del uso a largo plazo del “snus” en Suecia tienen un efecto positivo de las bolsas de nicotina en la deshabituación tabáquica.

Referencia al artículo original: <https://www.bfr.bund.de/cm/349/health-risk-assessment-of-nicotine-pouches.pdf>



BIBLIOGRAFÍA

1. Robichaud, M. O., Seidenberg, A. B. & Byron, M. J. Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches. *Tobacco Control* vol. 29 Preprint at <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2019-055321> (2020).
2. Benowitz, N. L., Hukkanen, J. & Jacob, P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology* vol. 192 Preprint at https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2 (2009).
3. Tackett, A. P. , Barrington-Trimis, J. L. & Leventhal, A. M. 'Flavour ban approved': new marketing strategies from tobacco-free nicotine pouch maker Zyn. *Tob Control* (2022).
4. Mallock, N. , et al. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. *Tob Control/tobaccocontrol-2022*, (2022).
5. Bekki, K., Inaba, Y., Uchiyama, S. & Kunugita, N. Comparison of chemicals in mainstream smoke in heat-not-burn tobacco and combustion cigarettes. *J UOEH***39**, (2017).
6. Lawler, T. S. *et al.* Chemical analysis of snus products from the United States and northern Europe. *PLoS One***15**, (2020).
7. Kim, H. J. & Shin, H. S. Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A***1291**, (2013).
8. Bustamante, G. *et al.* Presence of the Carcinogen N'-Nitrosonornicotine in Saliva of E-cigarette Users. *Chem Res Toxicol***31**, (2018).
9. Azzopardi, D., Liu, C. & Murphy, J. Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums. *Drug Chem Toxicol***45**, (2022).
10. U.S.D.o.H.a.H. Services. *Chapter 5. Nicotine, in The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General.* (2014).
11. Archer, M. C. Mechanisms of action of N-nitroso compounds. *Cancer Surveys* vol. 8 Preprint at (1989).
12. Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer***89**, (2007).
13. Mayer, B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology* vol. 88 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1127-0> (2014).
14. RAC. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine. *ECHA* 15 (2015).



15. Lunell, E., Fagerström, K., Hughes, J. &Pendriil, R. Pharmacokinetic comparison of a novel non-tobacco-based nicotine pouch (ZYN) with conventional, tobacco-based swedish snus and american moist snuff. *Nicotine and Tobacco Research***22**, (2021).
16. McEwan, M. *et al.* A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug MetabPharmacokinet***47**, (2022).
17. Azzopardi D, *et al.* A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products. *Sci Rep.***29**, 6949 (2022).
18. Chapman F, *et al.* A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)***239**, 2931–2943 (2022).
19. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms. *EFSA Journal***7**, (2009).
20. Lindgren, M., Molander, L., Verbaan, C., Lunell, E. &Rosén, I. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine - A dose- response study. *Psychopharmacology (Berl)***145**, (1999).
21. Benowitz, N. L. & Burbank, A. D. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine* vol. 26 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2016.03.001> (2016).
22. Luck, W., Nau, H., Hansen, R. &Steldinger, R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev PharmacolTher***8**, (1985).
23. Luck, W. &Nau, H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. *Br J ClinPharmacol***18**, (1984).
24. Wikström, A. K., Cnattingius, S. &Stephansson, O. Maternal use of swedish snuff (Snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology***21**, (2010).
25. RIVM. *Nicotineproductenzondertabakvoorrecreatiefgebruik.* (2021).
26. de Flora, S., Znacchi, P., Camoirano, A., Bannicelli, C. &Badolati, G. S. Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* vol. 133 Preprint at [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(84\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0165-1110(84)90016-2) (1984).
27. McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. & Ames, B. N. Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl AcadSci U S A***72**, (1975).
28. Riebe, M., Westphal, K. &Fortnagel, P. Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco. *Mutation Research/Genetic Toxicology***101**, (1982).
29. Doolittle, D. J. *et al.* The genotoxic potential of nicotine and its major metabolites. *Mutation Research/Genetic Toxicology***344**, (1995).
30. GmbH, E. C. *(S)-Nicotine: V79 HPRT Gene Mutation Assay.* (2017).



31. A. Bowles, Editor. (GmbH, E. C. *(S)-Nicotine: Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro*, (2017).
32. Sanner, T. & Grimsrud, T. K. Nicotine: Carcinogenicity and effects on response to cancer treatment - a review. *Frontiers in Oncology* vol. 5 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00196> (2015).
33. Argentin, G. & Cicchetti, R. Genotoxic and antiapoptotic effect of nicotine on human gingival fibroblasts. *Toxicological Sciences* **79**, (2004).
34. Adler, I. D. & Attia, S. M. Nicotine is not clastogenic at doses of 1 or 2 mg/kg body weight given orally to male mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* **542**, (2003).
35. Attia, S. M. The genotoxic and cytotoxic effects of nicotine in the mouse bone marrow. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* **632**, (2007).
36. Tang, M. shonget al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc Natl AcadSci U S A* **116**, (2019).
37. Digard, H., Errington, G., Richter, A. & McAdam, K. Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden. *Nicotine and Tobacco Research* **11**, (2009).
38. Benowitz, N. L., Porchet, H., Sheiner, L. & Jacob, P. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* **44**, (1988).
39. Rensch J, et al. Nicotine pharmacokinetics and subjective response among adult smokers using different flavors of on![®] nicotine pouches compared to combustible cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)* **238**, 3325–3334 (2021).
40. de Wit, H., Bodker, B. & Ambre, J. Rate of increase of plasma drug level influences subjective response in humans. *Psychopharmacology (Berl)* **107**, (1992).
41. Henningfield, J. E., Stapleton, J. M., Benowitz, N. L., Grayson, R. F. & London, E. D. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. *Drug Alcohol Depend* **33**, (1993).
42. Prasad, K., et al. Assessing consumer use and behaviour patterns of oral nicotine pouches in a multi-country study. *International Journal of Scientific Reports* **8**, (2022).
43. Kastaun, S. *DEBRA - Factsheet 06 - Tabakfreie Nikotinbeutel*. (2021).
44. Delnevo, C. D., Hrywna, M., Miller Lo, E. J. & Wackowski, O. A. Examining Market Trends in Smokeless Tobacco Sales in the United States: 2011-2019. *Nicotine Tob Res* **23**, (2021).
45. Plurphanswat, N., Hughes, J. R., Fagerström, K. & Rodu, B. Initial Information on a Novel Nicotine Product. *American Journal on Addictions* **29**, (2020).



46. Hrywna, M., Gonsalves, N. J., Delnevo, C. D. & Wackowski, O. A. Nicotine pouch product awareness, interest and ever use among US adults who smoke, 2021. *Tob Control* (2022) doi:10.1136/tobaccocontrol-2021-057156.
47. Brose, L. S., McDermott, M. S. & McNeill, A. Heated tobacco products and nicotine pouches: A survey of people with experience of smoking and/or vaping in the uk. *Int J Environ Res Public Health* **18**, (2021).
48. McNeill, A. & Munafò, M. R. Reducing harm from tobacco use. *Journal of Psychopharmacology* vol. 27 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881112458731> (2013).
49. Nutt, D. J. *et al.* Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur Addict Res* **20**, (2014).
50. Abrams, D. B. *et al.* Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. *Annual Review of Public Health* vol. 39 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040617-013849> (2018).
51. DKFZ. Tabakatlas Deutschland 2020. *Pabst Science Publishers*. **192**, (2020).
52. Mons, U. & Kahnert, S. Neuberechnung der tabakattributablen Mortalität – Nationale und regionale Daten für Deutschland. *Das Gesundheitswesen* **81**, (2019).
53. Byhamre, M. L. *et al.* Swedish snus use is associated with mortality: A pooled analysis of eight prospective studies. *Int J Epidemiol* **49**, (2020).
54. Stepanov, I. *et al.* Evidence for endogenous formation of N'-nitrosonornicotine in some long-term nicotine patch users. *Nicotine and Tobacco Research* **11**, (2009).
55. Tyroller, S. Untersuchungen zu Vorkommen und Metabolismus von Myosmin und Chempräventive Effekte von verschiedenen Tabakalkaloiden und tabakspezifischen Nitrosaminen auf den Stoffwechsel von N'-Nitrosoornikotin. *Fakultät für Chemie und Pharmazie. Ludwig-Maximilians-Universität München* Preprint at (2004).
56. Ramström, L., Borland, R. & Wikmans, T. Patterns of smoking and SNUS use in Sweden: Implications for public health. *Int J Environ Res Public Health* **13**, (2016).
57. Bast LS, *et al.* Use of Tobacco and Nicotine Products among Young People in Denmark-Status in Single and Dual Use. *Int J Environ Res Public Health* **19**, 5623 (2022).
58. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* **49**, (2013).
59. Dyba, T. *et al.* The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer* **157**, (2021).
60. Palmer, A. M. *et al.* Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder. *Nicotine and Tobacco Research* vol. 24 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab148> (2022).