

¿Cuál es el efecto de los aditivos aromatizantes y saborizantes de los productos de tabaco sobre la dependencia y el riesgo en salud de los consumidores de tabaco?

Existe evidencia sobre los riesgos de dependencia a la nicotina y los daños a la salud que podrían generar los saborizantes en los productos de tabaco. El Ministerio de Salud requiere informar con evidencia la decisión de prohibir los aditivos y saborizantes en los productos del tabaco, en el marco de la Ley N° 20.660 que modifica la Ley N° 19.419 en materia de ambientes libres de humo de tabaco.

Mensajes clave¹

- En fumadores adolescentes, el inicio del consumo de tabaco con cigarrillos mentolados, en comparación con no mentolados, estaría asociado significativamente a una mayor dependencia a la nicotina (**certeza de la evidencia BAJA**).
- En fumadores adultos no hay claridad sobre la asociación entre el uso de mentol y la dependencia o adicción a la nicotina (**certeza de la evidencia MUY BAJA**).
- Respecto a los daños o riesgos en salud, los hallazgos sugieren que los cigarrillos de tabaco mentolados no son más dañinos que los cigarrillos sin mentol, tanto al evaluar la mortalidad por diferentes causas o la incidencia de cánceres de distintos tipos (**certeza de la evidencia BAJA y MUY BAJA**).
- Los hallazgos provienen de estudios de cohorte realizados principalmente en EEUU.

Definición de la pregunta en formato PICO

Población: consumidores de tabaco.

Intervención: consumo de productos de tabaco con aditivos o saborizantes (p.ej. mentol, vainilla, cacao).

Comparación: no se define a priori.

Desenlaces (outcomes): dependencia o adicción a la nicotina, daño o riesgo en salud del fumador.

¿Qué es una síntesis rápida de evidencia?

Es una recopilación de la evidencia disponible para evaluar la pertinencia o efectos de una intervención, que se realiza en un plazo no mayor a 20 días hábiles.

✓ Este resumen incluye:

- **Introducción:** Contextualización del problema.
- **Principales hallazgos:** Evidencia que aporta argumentos para la toma de decisiones.
- **Consideraciones de Implementación:** Elementos a considerar para la formulación de la política pública.

✗ No incluye:

- Recomendaciones explícitas para detallar el desarrollo de una política pública
- Lista de stakeholders involucrados en el tema en cuestión
- Análisis detallado sobre experiencias nacionales e internacionales
- Legislación comparada

Se utilizan 3 revisiones sistemáticas

¿Quién solicitó este resumen?

Esta síntesis fue solicitada por la **Oficina de Tabaco**, División de Políticas Públicas Saludables y Promoción, de la Subsecretaría de Salud Pública, del Ministerio de Salud de Chile.

¹ La evidencia científica encontrada mide los efectos del cigarrillo mentolado sobre 4 desenlaces de adicción y daño a la salud: dependencia, iniciación, cesación del hábito tabáquico y riesgos en la salud de los fumadores. Esta síntesis presenta los hallazgos sobre dependencia y riesgos en la salud. Resultados de iniciación y cesación, se presentan en una síntesis aparte.

INTRODUCCIÓN

En el mundo mueren más de 8 millones de personas a causa del tabaquismo, donde más de 7 millones se deben al consumo directo del tabaco, representando un 12% de la mortalidad a nivel global (1,2). En la Región de las Américas, la mortalidad atribuida específicamente al tabaco es del 16%, superando el millón de muertes al año (3). Mientras que en Chile, el tabaquismo es responsable directamente del 18,5% de las muertes anuales, superando los 16.500 decesos cada año (4).

El tercer informe mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre tendencias en el consumo de tabaco 2000-2025, muestra que la prevalencia en mayores de 15 años ha disminuido en el periodo (2). Por su parte, el número de hombres consumidores de tabaco iba en aumento hasta el 2018, tendencia que logró revertirse el 2019, con proyecciones a continuar disminuyendo hacia el 2025. La reducción de la prevalencia y el quiebre de tendencia en los hombres sería, según la OMS, efecto de las acciones que los gobiernos han tomado para proteger a las personas contra el tabaco, en el contexto del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco (CMCT OMS) (2,5).

A pesar de los avances, falta aún mucho trabajo para lograr la meta establecida por los gobiernos de reducir la prevalencia del consumo del tabaco en un 30% al 2025, con respecto al 2010. Se estima además, que el número de muertes anuales asociadas al tabaco seguirá aumentando, incluso si las tasas de consumo empiezan a disminuir, porque las enfermedades asociadas al tabaquismo demoran en hacerse evidentes (2).

Entre las principales preocupaciones se encuentran los factores que pueden promover el hábito tabáquico en los niños, adolescentes o mujeres. No obstante las medidas y prohibiciones tomadas por los gobiernos, la industria tabacalera continúa desarrollando estrategias para atraer a las personas a iniciar consumo, intensificar el consumo habitual o disminuir los intentos de abandonar el tabaco. Los aditivos o saborizantes como mentol podrían influir directamente, al reducir la sensación de aspereza de los cigarrillos, poseer efectos anestésicos de las vías respiratorias o generar una percepción de menor daño del tabaco (6–9).

En el país el porcentaje de fumadores de 15 años y más alcanza el 33,3%, siendo un 38% en hombres, 29% en mujeres y 23% en jóvenes de 15-19 años (10). De los fumadores, cerca del 40% fuma cigarrillos mentolados o con cápsula de sabor, mientras que en las mujeres este porcentaje supera el 50% (10). Chile es el país de la Región con mayor prevalencia de consumo de tabaco (3) y se observa un alto consumo de cigarrillos mentolados, especialmente en los adolescentes (9,11).

¿Para quién es este resumen?

Personas tomando decisiones sobre la implementación de políticas en tabaco, para prevenir o reducir el consumo de tabaco en la población.

¿Cómo fue preparado este resumen de efecto?

Utilizando palabras clave como additives, flavoring agents, menthol, cacao, vanilla, dependence, addiction, risk, tobacco. Se buscó en las bases de datos [MEDLINE](#), [EMBASE](#), [Epistemonikos](#), [Cochrane](#), [Health Systems](#) y [Lilacs](#). Se identificaron revisiones sistemáticas que abordarán la pregunta formulada.

Objetivo de esta síntesis

Informar la toma de decisiones sobre el efecto que tiene el consumo de cigarrillos mentolados sobre la dependencia al tabaco y los riesgos o daños a la salud en población fumadora, comparado con fumar cigarrillos no mentolados. Se presentan los principales hallazgos encontrados en la evidencia recopilada, además de algunas consideraciones sobre la implementación relacionadas a la intervención estudiada.

A través del Convenio Marco de la OMS, Chile se ha comprometido a proteger la salud pública, tomando medidas de regulación, protección y prevención relacionadas con la producción y el consumo de tabaco. Reglamentar los contenidos de los productos del tabaco como son el mentol y otros saborizantes, podría contribuir a reducir el hábito tabáquico, prevenir su iniciación y salvar vidas(5).

Resumen de los Hallazgos

Esta síntesis busca aportar evidencia sobre el efecto que tendría consumir cigarrillos mentolados, en comparación con consumir cigarrillos no mentolados, en adultos y adolescentes fumadores.

Resultados de la Búsqueda

Se realizó una búsqueda de Revisiones Sistemáticas (RS) que evaluaran el efecto de fumar productos de tabaco con aditivos o saborizantes sobre la adicción y riesgos a la salud de los consumidores de tabaco (Anexo 1). Se incluyeron RS publicadas en todos los idiomas y sin restricción de año de publicación. Se excluyeron revisiones que analizan el efecto de cigarrillos electrónicos, de dispositivos de administración electrónica de nicotina o del tipo pipas de agua. Se excluyeron también los estudios que no evalúan los efectos de los aditivos o saborizantes en la adicción o en daños y riesgos a la salud de los fumadores.

La búsqueda arrojó 58 RS después de eliminar por duplicados. Los títulos y resúmenes fueron revisados por dos investigadoras de manera independiente, discutiendo la resolución de cada disenso. Se seleccionaron 8 RS para análisis de texto completo. De éstas, se excluyeron 5 por no responder a la pregunta de investigación. Si bien fue una búsqueda exhaustiva, se complementó con una matriz de evidencia, para identificar estudios relevantes que podrían no haberse encontrado en las bases utilizadas. La matriz de evidencia no aportó nuevos estudios que respondieran la pregunta de interés².

Se incluyeron 3 RS en esta síntesis (12–14), publicadas el 2017, 2013 y 2010. Las revisiones incluyen 96 estudios primarios en total sin considerar duplicados (82, 14 y 10 estudios primarios respectivamente) (Ver Matriz¹). Se excluyeron del análisis los estudios primarios que no presentan un comparador para medir el efecto del uso de cigarrillo mentolado; estudios que no miden el efecto o no tenían por objetivo aislar el efecto que la adición del mentol pudiera tener sobre la adicción al tabaco o los riesgos a la salud de los fumadores; estudios que realizan comparaciones entre razas (africanos-americanos, hispanos, asiáticos, blancos), en los cuales no se reportan los resultados agregados del grupo fumador de mentolados en comparación con el grupo fumador de no mentolados; resultados que asocian el cambio de fumar cigarrillos mentolados a no mentolados, o el cambio de marca, con factores de dependencia o iniciación.

Con estos criterios, se consideraron finalmente 74 estudios primarios que miden los efectos del cigarrillo mentolado sobre los desenlaces de dependencia, iniciación, cesación del hábito tabáquico y daños a la salud de los fumadores. **Esta síntesis presenta los hallazgos asociados con dependencia y daño a la salud.** Los resultados sobre iniciación y cesación, se presentan en una síntesis aparte.

Catorce estudios primarios (15–29) incluidos en 2 RS (12,14) **analizan la asociación o el efecto del consumo de cigarrillos mentolados, en comparación con el consumo de cigarrillos no mentolados en la dependencia al tabaco.** Publicados entre 1999 y 2015, solo tres estudios son de cohorte prospectiva (18,22,27) mientras que los demás son de corte transversal. Todos los estudios fueron realizados en Estados Unidos, con la excepción de Li et al. (25) que analiza los efectos en Nueva Zelanda. Por su parte, Hyland et al. (22) incluye población de EEUU y de Canadá.

Dieciséis estudios primarios (13,13,30–43) que fueron incluidos en 3 RS (12–14) **analizan el efecto del consumo de cigarrillos mentolados, en comparación con el consumo de cigarrillos no mentolados,**

² Matriz de Evidencia de la revisión sistemática y estudios primarios seleccionados, disponible en: <https://www.epistemonikos.org/matrixes/5f989b637aac87af5613a6f>

en los riesgos de la salud. Publicados entre 1989 y 2018, 14 son estudios de cohorte o casos y controles (13,30–42) y 2 estudios transversales (13,43). Todos los estudios fueron realizados en Estados Unidos.

Con el fin de identificar en esta síntesis los estudios que reportan una estimación del efecto más cercana a la realidad, los resultados de los estudios de cohorte y caso-control se presentan en tablas de resúmenes de hallazgos de acuerdo con la metodologías GRADE, evaluando la calidad o certeza de la evidencia (22,27). Su diseño permite determinar relaciones causales de manera más probable.

Los resultados de los estudios de corte transversal que ajustaron por variables de confusión se reportan de manera narrativa, al entregar información que puede ser útil al tomador de decisión. Cabe notar que en este tipo de diseños la certeza de la evidencia, es decir la confianza que es posible depositar en sus resultados es baja o muy baja. Estos estudios analizan la exposición (y la no exposición) en un solo momento del tiempo, lo que impide distinguir entre causa y efecto, ya que no es posible garantizar que la exposición ocurrió primero que el desenlace.

Los resultados de los estudios de cohorte o de corte transversal que no ajustaron por variables de confusión no se reportan en esta síntesis por no aislar el efecto de la exposición al mentol (15,16,18,28).

CERTEZA DE LA EVIDENCIA GRADE	
ALTA 	Esta investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto será sustancialmente diferente es baja
MODERADA 	Esta investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es moderada.
BAJA 	Esta investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es alta.
MUY BAJA 	Esta investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es muy alta.

Resultados de los Hallazgos

Hallazgo 1. Dependencia en Adolescentes

Adolescentes fumadores de cigarrillos mentolados tendrían una mayor dependencia a la nicotina que los adolescentes fumadores de no mentolados.

Población: Fumadores adolescentes entre 13 y 17 años

Intervención: Iniciar el hábito tabáquico con cigarrillos mentolados

Comparación: Iniciar el hábito tabáquico con cigarrillos no mentolados

Outcome/Desenlace: Puntaje de la Escala de Dependencia de Nicotina para Adolescentes

Número de participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la Evidencia (GRADE)	Mensaje Clave
Desenlace: Puntaje promedio de la escala de nicotina* 399 fumadores adolescentes** (27)	La iniciación del consumo de tabaco con cigarrillos mentolados está asociada de manera positiva y estadísticamente significativa con la dependencia a la nicotina.*** Coef. regresión estimado = 1,25 [IC 95%: 0,1 a 2,4]; p-value < 0,05	 BAJA ^{a,b}	Los adolescentes que inician el consumo de tabaco con cigarrillos mentolados, podrían tener mayor dependencia a la nicotina. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja
<p>El riesgo en el grupo que consume cigarrillos mentolados (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo que consume cigarrillos no mentolados y en el efecto relativo (y su intervalo de confianza del 95%). GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; IC: Intervalo de confianza.</p> <p>*El indicador de dependencia se compone de 5 de los 6 ítems de la Escala de Dependencia de la Nicotina para Adolescentes(44), reportados en la encuesta escolar longitudinal ALLTURS (American Legacy Longitudinal Tobacco Use Reduction Study), realizada en 3 olas entre 2000 y 2003. Incluyó un total de 47.237 estudiantes de secundaria y preparatoria; 16.396 completaron las 3 olas. Los ítems se relacionan con el tiempo entre levantarse y fumar en la semana y fin de semana, si fuma estando resfriado o con dolor de garganta, antojos de cigarrillos después de unas horas sin fumar y antojos fuertes o incontrolables por fumar. La escala genera un puntaje de 0 a 18,5, mientras más alto mayor dependencia.</p> <p>** El análisis de dependencia considera a los adolescentes que iniciaron el consumo de tabaco en las olas 1 o 2 y se mantenían como fumadores regulares en la tercera ola. De ellos, 40,6% iniciaron el consumo de tabaco fumando cigarrillos mentolados.</p> <p>*** Se ajusta por edad, grado, escuela, distrito escolar, ubicación de la comunidad; y por sesgo de atrición (prob. de que no responda la 3a ola de la encuesta)</p> <p>a. La certeza de la evidencia de los estudios observacionales comienza en BAJA, según la metodología GRADE. b. El diseño en general no presenta riesgo de sesgo importante, solamente que la medida de desenlace se basa en autoreporte (escala Newcastle-Ottawa de evaluación de calidad para estudios de cohorte), ni evidencia indirecta, imprecisión, ni sesgo de publicación de los resultados.</p> <p>El estudio fue financiado por la FDA.</p>			

Cinco estudios de corte transversal exploran el efecto de fumar cigarrillos mentolados, en comparación con fumar cigarrillo no mentolado, sobre indicadores de dependencia a la nicotina en población adolescente (17,23–25,29). Los resultados pueden mostrar inconsistencias.

Un solo estudio mide el efecto en el n° promedio de cigarrillos fumados al día por adolescentes entre 12 a 19 años, en base a 2 encuestas representativas a nivel nacional en EEUU. Los resultados de los modelos de regresión que ajustan por variables demográficas, muestran que fumar cigarrillos mentolados no estaría asociado con fumar más cigarrillos al día, e incluso podrían fumar menos, en comparación con fumar cigarrillos no mentolados (17).

El mismo estudio observa también que los que consumen cigarrillos mentolados en comparación con los que usan no mentolados, tendrían una mayor probabilidad de reportar un tiempo más largo entre levantarse y fumar el primer cigarrillo del día (es decir un menor grado de dependencia). Las diferencias son pequeñas en magnitud.

Cuando se analiza la dependencia a la nicotina de los adolescentes a través de escalas o indicadores compuestos, los resultados son mixtos. Tres estudios miden la dependencia a través de: “Heaviness of Smoking Index (HSI)³” (17), “Nicotine Dependence Scale for Adolescents (NDSA)⁴” (23) y “Hooked on Nicotine Checklist (HONC)⁵” (25). Las muestras son representativas a nivel nacional en EEUU y Nueva Zelanda.

Los modelos de regresión que ajustan por variables demográficas y comportamiento de fumar muestran que no hay diferencias en el índice del HSI ni en el puntaje del HONC entre mentolados y no mentolados; mientras que los fumadores de mentolados tienen una mayor probabilidad de tener un mayor puntaje en la escala NDSA que los que fuman no mentolado.

Por último, se observan asociaciones positivas y significativas entre fumar cigarrillos mentolados e indicadores de adicción a la nicotina relacionados con sentirse inquieto, irritable o con antojos por fumar después de estar unas horas sin fumar (muestras representativas a nivel nacional, modelos de regresión ajustados por variables demográficas y comportamiento de fumar) (24,29).

³ Índice categórico de dependencia (bajo, moderado y alto) que integra en una escala única el nº de cigarrillos fumados al día y el tiempo entre levantarse y el primer cigarrillo del día.

⁴ Escala de Dependencia de Nicotina para Adolescentes de 6 ítems: tiempo entre levantarse y fumar en la semana y fin de semana, si fuma estando resfriado o con dolor de garganta, antojos de cigarrillos después de unas horas sin fumar, antojos fuertes o incontrolables por fumar, percepción sobre si podría dejar de fumar si quisiera. Puntaje de 0 a 18,5. A mayor puntaje, mayor dependencia.

⁵ Encuesta de 10 indicadores de pérdida de autonomía sobre el uso de la nicotina. La aprobación de un solo ítem indica que el sujeto ha perdido total autonomía sobre el uso del tabaco. A mayor síntomas de HONC aprobados mayor gravedad de la dependencia.

Hallazgo 2. Dependencia en Adultos

En fumadores adultos no hay claridad sobre la asociación entre el uso de mentol y la dependencia o adicción a la nicotina

Población: Fumadores adultos entre 25 y 64 años

Intervención: Fumar cigarrillos mentolados

Comparación: Fumar cigarrillos no mentolados

Outcome/Desenlace: Indicadores de dependencia o adicción a la nicotina

Número de participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la Evidencia (GRADE)	Mensaje Clave
Desenlace: Fumar el primer cigarrillo del día dentro de los primeros 10 minutos después de levantarse* 13.268 fumadores entre 25 y 64 años** (22)	Se encontró una menor probabilidad de que los adultos fumadores de mentol reporten fumar dentro de los primeros 10 minutos después de levantarse, en comparación con los adultos fumadores de no mentol.*** RR = 0,9 IC 95% [0,81 aa 0,99]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Los adultos que consumen cigarrillos de tabaco con mentol tendrían una leve menor probabilidad de fumar dentro de los 10 minutos tras despertar, respecto a los no añaden mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja
Desenlace: N° promedio de cigarrillos fumados al día 13.268 fumadores entre 25 y 64 años** (22)	No se observa una asociación estadísticamente significativa entre la cantidad de cigarrillos fumados al día y el uso de mentol, en comparación con el uso de cigarrillos sin mentol.*** Coef. estimado regresión lineal = 0,11 IC 95% [-0,38 aa 0,6]; p-value < 0,05	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Los adultos que consumen cigarrillos de tabaco con mentol, fumarían una cantidad equivalente de cigarrillos que aquellos que no añaden mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.

El riesgo en el grupo que consume cigarrillos mentolados (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo que consume cigarrillos no mentolados y en el efecto relativo (y su intervalo de confianza del 95%).

GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo.

* Medida de dependencia al tabaco: a menor tiempo entre levantarse y fumar, mayor grado de adicción a la nicotina.

** Muestra de fumadores regulares obtenida del estudio longitudinal COMMIT (Community Intervention Trial for Smoking Cessation) realizado en comunidades de EEUU y Canadá entre 1988 y 1993. De la cohorte, se incluyen a 13.268 fumadores que participaron de todo el periodo del estudio. El 24% declaró fumar cigarrillos mentolados. Uso de mentolado y no mentolado se obtuvo por autoreporte.

*** Resultados ajustados por sexo, edad, raza/etnia, educación, tiempo entre levantarse y fumar/cigarrillos fumados al día, intentos de abandono, edad de inicio de fumar, deseo de dejar de fumar, frecuencia del consumo de alcohol, uso de un producto de tabaco que no sea cigarrillo, nivel de precios de los cigarrillos fumados y la presencia de otro fumador en el hogar.

- La certeza de la evidencia de los estudios observacionales comienza en BAJA, según la metodología GRADE.
- Se disminuye en un nivel la certeza en la evidencia por alto riesgo de sesgo, medido por la escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohorte: no es posible demostrar que el outcome de interés no estaba presente el inicio del estudio, la medida de desenlace se basa en autoreporte y no hay claridad de las características de los casos perdidos.
- Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza es amplio.

Estudio financiado por el Roswell Park Cancer Institute, que a su vez es financiado por el National Cancer Institute.

En adultos también se encontraron 5 estudios de corte transversal que exploran el efecto de fumar cigarrillos mentolados, sobre indicadores de dependencia a la nicotina (17,19–21,26). Los resultados pueden mostrar inconsistencias.

Los resultados de los modelos de regresión que ajustan por variables demográficas, en base a 4 encuestas representativas a nivel nacional en EEUU, muestran que consumir cigarrillos mentolados estaría asociado con fumar menos cigarrillos al día, en comparación con usar cigarrillos no mentolados (17). Un estudio de muestra pequeña (n=186), no arroja diferencias significativas (19).

Con respecto al tiempo que transcurre entre levantarse y fumar el primer cigarrillo del día, los resultados ajustados son inconsistentes. Se observa tanto una mayor probabilidad de reportar un tiempo más largo entre levantarse y fumar el primer cigarrillo del día en los fumadores de mentolados (es decir menor dependencia), como diferencias no significativas entre fumadores de mentolados y de no mentolados, dependiendo del estudio o de la muestra (17,19–21).

Cuando se analiza la dependencia a la nicotina de los adultos a través de escalas o indicadores compuestos, los resultados ajustados también son mixtos. La asociación entre fumar cigarrillos mentolados y el “Heaviness of Smoking Index”, arroja mayor o menor nivel de adicción que fumar no mentolado, dependiendo de la muestra utilizada (17). Un estudio multicéntrico no arroja diferencias significativas en relación al HSI (21). Dos estudios que analizan el Test de Fagerstrom⁶, no encuentran diferencias significativas en el puntaje de dependencia, entre fumadores de mentolados y no mentolados (19,21).

Por último, los fumadores de cigarrillos mentolados fueron significativamente más propensos a informar que odiarían dejar el primer cigarrillo por la mañana más que en cualquier otro momento, en comparación con los fumadores que no consumían mentolados (19).

⁶ El Test de Fagerstrom para la Dependencia de la Nicotina incluye 6 ítems: n° de cigarrillos fumados al día, tiempo entre levantarse y fumar el primer cigarrillo, dificultad para abstenerse de fumar cuando está prohibido, fumar cuando está enfermo en la cama la mayor parte del día, cuál cigarrillo odiaría más dejar y frecuencia de fumar. Tiene un puntaje de 0-10 y la dependencia a la nicotina se puede clasificar en categorías.

Hallazgo 3: Riesgo o daño a la salud, Mortalidad

El riesgo de morir por cualquier causa, cáncer de pulmón, cánceres relacionados con el tabaquismo o enfermedades cardiovasculares, no es mayor en aquellos que consumen cigarrillo con tabaco con mentol en comparación con aquellos que no lo añaden.

Población: Adultos

Intervención: Fumar cigarrillos mentolados

Comparación: Fumar cigarrillos no mentolados

Outcome/Desenlace: Mortalidad por todas las causas, por cáncer, otros cáncer, y por enfermedades cardiovasculares.

Número de participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la Evidencia (GRADE)	Mensaje Clave
<p>Mortalidad por todas las causas</p> <p>n= 21.146 personas mayores de 18 años, de 3 estudios de cohorte (13,30,31) Seguimiento de 7 a 20 años</p>	<p>Una RS (13) estimó que el riesgo relativo agrupado de que una personas que consumen cigarrillos de tabaco con mentol muera es de RR=0,94 [IC 95%: 0,85 a 1,05] respecto a quienes no añaden mentol.</p> <p>Por separado, ningún estudio mostró diferencias significativas al ajustar por variables demográficas, de consumo y salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR: 0,99 [IC 95%: 0,83 a 1,20] (31) - HR: 0,92 [IC 95%: 0,81 a 1,06] (30) - HR: 0,88 [IC 95%: 0,54 a 1,43] (13) 	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en la mortalidad por todas causas si se compara con consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>Mortalidad por Cáncer de Pulmón</p> <p>94.380 personas mayores de 18 años, de 3 estudios de cohortes (30–32). Seguimiento de 6 a 20 años</p>	<p>Dos estudios observaron diferencias significativas al ajustar por variables demográficas, de consumo y salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR: 0,96 [IC 95%: 0,70 a 1,32] (31) - HR: 0,69 [IC 95%: 0,45 a 1,06] (30) <p>Otro observó una leve diferencia con significancia estadística:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 0,69 [IC 95%: 0,49 a 0,95] (32) 	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no aumentar el riesgo de morir por cáncer de pulmón si se les compara con el de consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>Mortalidad por Cáncer</p> <p>10.158 adultos de 20 años y más, 1 cohortes (13) Seguimiento de 7 años</p>	<p>El riesgo de morir por cualquier tipo de cáncer para personas que consumen cigarrillos de tabaco con mentol fue de HR: 0,57 [0,28 a 1,17] en comparación a aquellos que no añaden mentol (13).</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en el riesgo de morir por cáncer si se compara con los que no añaden mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>Mortalidad por cáncer relacionado con el tabaquismo*</p> <p>10.158 adultos de 20 años y más, 1 cohortes (13) Seguimiento de 7 años</p>	<p>El riesgo de morir por cáncer relacionado con el tabaquismo para personas que consumen cigarrillos de tabaco con mentol fue de HR: 0,47 [IC 95%: 0,18 a 1,23] en comparación a aquellos que no añaden mentol (13).</p>	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en el riesgo de morir por cánceres relacionados con el tabaquismo si se compara con el de consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>Mortalidad por enfermedades cardiovasculares</p> <p>16.039 adultos de 20 años y más, de 2 cohortes (13,31) Seguimiento 7 a 14 años</p>	<p>Dos estudios midieron el riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares para personas que consumen cigarrillos de tabaco con mentol en comparación a aquellos que no añaden mentol, ajustando variables de salud, demográficas y consumo, a saber:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR: 1,65 [IC 95%: 0,73 a 3,72] (13) - HR: 1,03 [IC 95%: 0,70 a 1,52] (31) 	<p>⊕○○○ MUY BAJA a,b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en el riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares con el de consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>El riesgo en el grupo que consume cigarrillos mentolados (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo que consume cigarrillos no mentolados y en el efecto relativo (y su intervalo de confianza del 95%). GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo; HR hazard ratio. * labio, cavidad oral, faringe, esófago, estómago, colon, recto, hígado, páncreas, laringe, tráquea, bronquio, pulmón, cuello uterino, riñón, vejiga.</p> <p>a. La certeza de la evidencia de los estudios observacionales comienza en BAJA, según la metodología GRADE. b. Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por alto riesgo de sesgo, según la Escala Newcastle Ottawa, principalmente por inadecuado seguimiento y medición del desenlace (13,31).</p>			

Se identificó 1 estudio transversal que evaluaba la asociación entre fumar cigarrillos de tabaco con mentol en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, en comparación sin mentol ajustando por potenciales variables confusoras. A pesar de que los resultados son más variados, ninguno muestra diferencias significativas entre el grupo de mentol y el sin mentol (43).

Hallazgo 4: Riesgo o daño a la salud, incidencia de cáncer relacionado con el tabaco.

El consumo de cigarrillo de tabaco con mentol parece tener una asociación con el desarrollo de cáncer de pulmón u otros cánceres asociados al tabaquismo, similar al consumo de cigarrillos de tabaco sin mentol.

Población: Adultos

Intervención: Fumar cigarrillos mentolados

Comparación: Fumar cigarrillos no mentolados

Outcome/Desenlace: cáncer de pulmón y otros cánceres relacionados con el tabaco.

Número de participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la Evidencia (GRADE)	Mensaje Clave
<p>Cáncer de Pulmón</p> <p>n= 113.676 adultos, de 2 cohortes (32,33) y 5 caso y controles (34–38)</p> <p>El seguimiento de las cohortes es de 6 y 12.</p>	<p>La asociación del cáncer de pulmón en personas que consumen cigarrillo de tabaco con mentol comprado con aquellos que consumen tabaco sin mentol, ajustando por variables demográficas, de consumo y salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OR: 0,89 [IC 95%: 0,69 a 1,14] (36) - OR: 0,69 [IC 95%: 0,46 a 1,03] (34) - OR: 1,04 [IC 95%: 0,62 a 1,75] (37) <p>Estudios que estratificaron sus resultados por sexo y raza no identificaron diferencias significativas (33–35,38)</p>	 <p>BAJA^b</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en la incidencia de cáncer de pulmón en comparación con el de consumir cigarrillo sin mentol. Certeza de la evidencia baja.</p>
<p>Cáncer relacionados con el tabaco excluyendo el de pulmón*</p> <p>n= 1.176, de 1 cohortes (40) Seguimiento de 15 años</p>	<p>La asociación de desarrollar cáncer relacionados con el tabaco excluyendo el de pulmón no aumentó entre las personas que fumaban actualmente mentoladas en comparación con los cigarrillos no mentolados, en hombres se observó una OR de 0,76 [IC95%: 0,52 a 1,11] y en mujeres de 0,79 [IC 95%: 0,53 a 1,18], medidas ajustadas por edad.</p>	 <p>MUY BAJA^{a,b}</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en la incidencia de cáncer relacionados con el tabaco excluyendo el de pulmón en comparación con el de consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja.</p>
<p>Cáncer del tracto aerodigestivo</p> <p>n= 3.482 adultos, de 1 cohortes (40) y 2 caso y controles (39,41)</p> <p>Seguimiento de la cohorte de 15 años</p>	<p>Tres estudios evaluaron el riesgo de desarrollar cáncer en el tracto aerodigestivo en personas que consumen cigarrillo de tabaco con mentol comprado con aquellos que consumen tabaco sin mentol, ajustando por variables demográficas, de consumo y salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer aerodigestivo superior*: OR 0,68 [IC 95%: 0,36 a 1,28] en hombres y OR: 0,70 [IC 95%: 0,30 a 1,67] en mujeres (40) - Cáncer Orofaringe: 0,9 [IC 95%: 0,5 a 1,6] en hombres y OR: 0,7 [IC 95%: 0,5 a 1,7] en mujeres (39). - Cáncer de esófago: OR: 1,03 (IC 95%: 0,39 a 6,89] en hombres y OR: 2,30 [0,93 a 5,72] en mujeres (41). 	 <p>MUY BAJA^{a,b}</p>	<p>Consumir cigarrillos de tabaco con mentol podría no tener impacto en la incidencia de cáncer del tracto aerodigestivo en comparación con el de consumir cigarrillo sin mentol. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja</p>
<p>El riesgo en el grupo que consume cigarrillos mentolados (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo que consume cigarrillos no mentolados y en el efecto relativo (y su intervalo de confianza del 95%).</p> <p>GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo Relativo; HR hazard ratio.</p> <p>** Cáncer aerodigestivo superior, páncreas, renal, otros del tracto urinario, cervicouterino,</p> <p>c. La certeza de la evidencia de los estudios observacionales comienza en BAJA, según la metodología GRADE.</p> <p>d. Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por alto riesgo de sesgo, según la Escala Newcastle Ottawa, principalmente por inadecuado seguimiento y medición de la exposición o el resultados (36,40,41).</p>			

Se identificó 1 estudio transversal que evaluaba la asociación entre fumar cigarrillos de tabaco con mentol respecto a desarrollar enfermedad arterial periférica, en comparación sin mentol ajustando por potenciales variables confusoras. No se observó diferencias significativas en la asociación entre el tabaquismo y la enfermedad arterial periférica para los fumadores actuales de cigarrillos sin mentol y mentolados (45).

Consideraciones de Implementación

A continuación, se presentan algunas consideraciones para interpretar la evidencia mostrada en esta síntesis.

Consideraciones de Aplicabilidad

La evidencia presentada en esta síntesis corresponde principalmente a estudios realizados en Estados Unidos, con un par en Canadá y Nueva Zelanda. Por lo que se debe interpretar con precaución la extrapolación de estos hallazgos a la realidad local. Sin embargo, algunos datos de Chile Libre de Tabaco del 2015 indican que los fumadores adolescentes (< 18 años) representan el grupo de mayor consumo de cigarrillos mentolados y que inician con mentol en una mucho mayor proporción que los adultos (11). Este es uno de los grupos que podría verse más atraído por el consumo de cigarrillos mentolados, promoviendo su iniciación, consolidando su consumo habitual o profundizando la dependencia.

Asimismo, el estudio de Chile Libre de Tabaco, indica que el 74% de los fumadores está altamente de acuerdo con que “los cigarrillos mentolados se sienten más suaves en la garganta y en el pecho” que los cigarrillos no mentolados y el 53% los percibe como más adictivo (11).

Consideraciones Económicas

No se identificaron estudios de costos, costo efectividad, costo beneficio o impacto económico relacionados con los efectos que pudiera tener el uso de aditivos como el mentol en los productos de tabaco.

Sin embargo, cabe notar que los productos de tabaco con mentol u otros sabores podrían estar generando una alta rentabilidad económica a las tabacaleras. Se estima que las ventas de cigarrillos de cápsulas de sabor representan más de una cuarta parte de la participación del mercado de cigarrillos en Chile (9). Reportes de Chile Libre de Tabaco indican que la British American Tobacco Chile (BAT), que concentra el 95% del mercado del tabaco en Chile, habría aumentado las ventas de cigarrillos mentolados en un 126% el año 2012 (46).

Los potenciales efectos dañinos en la salud y en la adicción a la nicotina, se deben tener presente al evaluar la regulación de este mercado y al legislar sobre el contenido de aditivos en los productos de tabaco.

Consideraciones de Equidad

En algunos de los estudios analizados es posible observar una gradiente socioeconómica con respecto al uso y efectos de cigarrillos mentolados, así como diferencias de género. Estudios realizados en Estados Unidos, muestran que poblaciones de bajos ingresos, asociadas a determinadas etnias o razas (afroamericanos o hispanos), tenían una mayor preferencia por consumir cigarrillos mentolados que los fumadores de raza blanca. Además, los afroamericanos y los hispanos presentaban una mayor asociación con dependencia a la nicotina que los blancos. Por su parte, las mujeres tienden a fumar más cigarrillos mentolados que los hombres (22,27). Respecto a los daños en salud, no se observaron diferencias entre por sexo o color de piel una vez que se ajustaban los resultados por cantidad de consumo y otras potenciales variables confusoras, ni en el grupo que fumaba tabaco con mentol como el que no añadía mentol (13,30–42).

Datos para Chile muestran también un mayor consumo de cigarrillos mentolados en las mujeres en comparación con los hombres (10,11). Se podría analizar si las diferencias socioeconómicas asociadas al uso de mentol también se presentan en el país y qué efectos podrían implicar.

Consideraciones de Monitoreo y Evaluación

La evidencia encontrada para esta síntesis es de baja o muy baja certeza en la evidencia. Se requieren más estudios a nivel nacional e internacional que permitan asignar aleatoriamente la exposición al cigarrillo mentolado o saborizado, en un grupo de intervención y un grupo control. De esta manera, aislar el efecto del aditivo y reducir el sesgo que pueden implicar las diferencias en las características de los participantes, entre otras variables confusoras.

Desarrollar mayor evidencia a nivel local es fundamental para informar de manera adecuada decisiones que apunten a regular o prohibir el contenido de aditivos en los productos de tabaco, fortaleciendo así el conjunto de políticas y medidas que Chile ya ha aplicado en el marco del control del tabaco para proteger a la población.

Información Adicional

Citación sugerida

L. Kuhn-Barrientos, C. Castillo-Ibarra, P. García-Celedón. ¿Cuál es el efecto de los aditivos aromatizantes y saborizantes en los productos de tabaco sobre la dependencia y el riesgo en salud de los consumidores de tabaco? Diciembre 2020. Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia; Departamento ETESA-SBE; Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Palabras Clave

additives, flavoring agents, menthol, cacao, vanilla, dependence, addiction, risk, tobacco.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Revisión por pares

Esta síntesis fue comentada por Dino Sepúlveda Viveros, Jefe del Departamento de Evaluaciones de Tecnología Sanitarias y Salud Basada en Evidencia.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019. Geneva; 2019.
2. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Geneva; 2019.
3. Pan American Health Organization. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 2018. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud; 2018.
4. Pichón-Riviere A, Bardach A, Caporale J, Alcaraz A, Augustovski F, Caccavo F. Carga de Enfermedad atribuible al Tabaquismo en Chile. Documento Técnico IECS N° 8 [Internet]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2014. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/taquismo23-05-2014Chi-FINAL.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco [Internet]. 2005 [citado 14 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://elibro.net/ereader/elibrodemo/32314>
6. World Health Organization. Advisory note. Banning Menthol in Tobacco Products. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg) [Internet]. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205928/9789241510332_eng.pdf?sequence=1
7. U.S. FDA. Preliminary Scientific Evaluation of the Possible Public Health Effects of Menthol Versus Nonmenthol Cigarettes. Silver Spring MD Cent Tob Prod Food Drug Adm 2013. 2013;153.
8. Schroth KRJ, Villanti AC, Kurti M, Delnevo CD. Why an FDA Ban on Menthol Is Likely to Survive a Tobacco Industry Lawsuit. Public Health Rep Wash DC 1974. junio de 2019;134(3):300-6.
9. Thrasher JF, Islam F, Barnoya J, Mejia R, Valenzuela MT, Chaloupka FJ. Market share for flavour capsule cigarettes is quickly growing, especially in Latin America. Tob Control. julio de 2017;26(4):468-70.
10. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017. Primeros Resultados [Internet]. Santiago de Chile: MINSAL; 2017. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
11. Chile Libre de Tabaco. Encuesta sobre consumo de Tabaco Mentolado en Santiago. Chile Libre de Tabaco; Santiago, Chile: 2015. [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.chilelibredetabaco.cl/wp-content/uploads/2015/07/Hoja-informativa-estudio-cuanti-mentol-2.pdf>
12. Villanti AC, Collins LK, Niaura RS, Gagosian SY, Abrams DB. Menthol cigarettes and the public health standard: a systematic review. BMC Public Health. 2017;17(1):983.
13. Jones MR, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A. Smoking, menthol cigarettes and all-cause, cancer and cardiovascular mortality: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and a meta-analysis. PloS One. 2013;8(10):e77941.
14. Foulds J, Hooper MW, Pletcher MJ, Okuyemi KS. Do smokers of menthol cigarettes find it harder to quit smoking? Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2010;12 Suppl 2(SUPPL. 2):S102-9.
15. Ahijevych K, Parsley LA. Smoke constituent exposure and stage of change in black and white women cigarette smokers. Addict Behav. 1999;24(1):115-20.
16. Collins CC, Moolchan ET. Shorter time to first cigarette of the day in menthol adolescent cigarette smokers. Addict Behav. 2006;31(8):1460-4.
17. Curtin GM, Sulsky SI, Van Landingham C, Marano KM, Graves MJ, Ogden MW, et al. Primary measures of dependence among menthol compared to non-menthol cigarette smokers in the United States. Regul Toxicol Pharmacol RTP. 2014;69(3):451-66.
18. DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, Ockene JK, Rigotti NA, McNeill AD, et al. Recollections and repercussions of the first inhaled cigarette. Addict Behav. 2004;29(2):261-72.
19. Fagan P, Pohkrel P, Herzog T, Pagano I, Vallone D, Trinidad DR, et al. Comparisons of three nicotine dependence scales in a multiethnic sample of young adult menthol and non-menthol smokers. Drug Alcohol Depend. 2015;149:203-11.
20. Fagan P, Moolchan ET, Hart A, Rose A, Lawrence D, Shavers VL, et al. Nicotine dependence and quitting behaviors among menthol and non-menthol smokers with similar consumptive patterns. Addict Abingdon Engl. 2010;105 Suppl 1:55-74.
21. Frost-Pineda K, Muhammad-Kah R, Rimmer L, Liang Q. Predictors, indicators, and validated measures of

- dependence in menthol smokers. *J Addict Dis.* 2014;33(2):94-113.
22. Hyland A, Garten S, Giovino GA, Cummings KM. Mentholated cigarettes and smoking cessation: findings from COMMIT. *Community Intervention Trial for Smoking Cessation. Tob Control.* 2002;11(2):135-9.
 23. Hersey JC, Ng SW, Nonnemaker JM, Mowery P, Thomas KY, Vilsaint MC, et al. Are menthol cigarettes a starter product for youth? *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2006;8(3):403-13.
 24. Hersey JC, Nonnemaker JM, Homs G. Menthol cigarettes contribute to the appeal and addiction potential of smoking for youth. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2010;12 Suppl 2:S136-46.
 25. Li J, Paynter J, Arroll B. A cross-sectional study of menthol cigarette preference by 14- to 15-year-old smokers in New Zealand. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2012;14(7):857-63.
 26. Muscat JE, Liu HP, Stellman SD, Richie JP. Menthol smoking in relation to time to first cigarette and cotinine: results from a community-based study. *Regul Toxicol Pharmacol RTP.* 2012;63(1):166-70.
 27. Nonnemaker J, Hersey J, Homs G, Busey A, Allen J, Vallone D. Initiation with menthol cigarettes and youth smoking uptake. *Addict Abingdon Engl.* 2013;108(1):171-8.
 28. Rosenbloom J, Rees VW, Reid K, Wong J, Kinnunen T. A cross-sectional study on tobacco use and dependence among women: Does menthol matter? *Tob Induc Dis.* 2012;10(1):19.
 29. Wackowski O, Delnevo CD. Menthol cigarettes and indicators of tobacco dependence among adolescents. *Addict Behav.* 2007;32(9):1964-9.
 30. Rostron B. Lung cancer mortality risk for U.S. menthol cigarette smokers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2012;14(10):1140-4.
 31. Murray RP, Connett JE, Skeans MA, Tashkin DP. Menthol cigarettes and health risks in Lung Health Study data. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2007;9(1):101-7.
 32. Blot WJ, Cohen SS, Aldrich M, McLaughlin JK, Hargreaves MK, Signorello LB. Lung cancer risk among smokers of menthol cigarettes. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(10):810-6.
 33. Sidney S, Tekawa IS, Friedman GD, Sadler MC, Tashkin DP. Mentholated cigarette use and lung cancer. *Arch Intern Med.* 1995;155(7):727-32.
 34. Etzel CJ, Kachroo S, Liu M, D'Amelio A, Dong Q, Cote ML, et al. Development and validation of a lung cancer risk prediction model for African-Americans. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2008;1(4):255-65.
 35. Stellman SD, Chen Y, Muscat JE, Djordjevic MV, Richie JP, Lazarus P, et al. Lung cancer risk in white and black Americans. *Ann Epidemiol.* 2003;13(4):294-302.
 36. Brooks DR, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Menthol cigarettes and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol.* 2003;158(7):609-16; discussion 617-20.
 37. Carpenter CL, Jarvik ME, Morgenstern H, McCarthy WJ, London SJ. Mentholated cigarette smoking and lung-cancer risk. *Ann Epidemiol.* 1999;9(2):114-20.
 38. Kabat GC, Hebert JR. Use of mentholated cigarettes and lung cancer risk. *Cancer Res.* 1991;51(24):6510-3.
 39. Kabat GC, Hebert JR. Use of mentholated cigarettes and oropharyngeal cancer. *Epidemiol Camb Mass.* 1994;5(2):183-8.
 40. Friedman GD, Sadler M, Tekawa IS, Sidney S. Mentholated cigarettes and non-lung smoking related cancers in California, USA. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(3):202.
 41. Hebert JR, Kabat GC. Menthol cigarette smoking and oesophageal cancer. *Int J Epidemiol.* 1989;18(1):37-44.
 42. Pletcher MJ, Hulley BJ, Houston T, Kiefe CI, Benowitz N, Sidney S. Menthol cigarettes, smoking cessation, atherosclerosis, and pulmonary function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1915-22.
 43. Vozoris NT. Mentholated cigarettes and cardiovascular and pulmonary diseases: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2012;172(7):590-1.
 44. Nonnemaker J, Mowery P, Hersey J, Nimsch C, Farrelly M, Messeri P, et al. Measurement properties of a nicotine dependence scale for adolescents. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* abril de 2004;6(2):295-301.
 45. Jones MR, Apelberg BJ, Samet JM, Navas-Acien A. Smoking, menthol cigarettes, and peripheral artery disease in U.S. adults. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2013;15(7):1183-9.
 46. Chile Libre de Tabaco. Cigarrillos de Mentol. El disfraz del tabaco para crear niños/as y adolescentes adictos. *Hoja Informativa.* Septiembre 2016 [Internet]. [citado 18 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.chilelibredetabaco.cl/wp-content/uploads/2011/09/HojaInformativa-Mentol-Web.pdf>

Anexos

Anexo 1: Estrategias de búsquedas

EMBASE

#1 smoking/ or "tobacco use"/ or cigar smoking/ or cigarette smoking/ or ((smoker* or smoking or consumption) and (tobacco or cigar*)).ti,ab.

#2 (Flavor/ or Flavoring agent/ or cacao/ or odor/) and (tobacco/ or tobacco.ti,ab) or ((flavo* or additive* or enhancer* or menthol* or cacao or chocolate or vanilla).ti,ab and (tobacco/ or tobacco.ti,ab))

#3 addiction/ or tobacco dependence/ or high risk behavior/ or health hazard/ or (addiction or abuse or dependence).ti,ab. or ((hazard or risk or damage or harm) and health).ti,ab.

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 Limit #4 to systematic review or meta analysis

MEDLINE

#1 "Smokers"[MeSH Terms] OR "Tobacco Smoking"[MeSH Terms] OR "Cigar Smoking"[MeSH Terms] OR "Cigarette Smoking"[MeSH Terms] OR (("smoker*" [Title/Abstract] OR "smoking"[Title/Abstract] OR "consumption"[Title/Abstract] OR "use"[Title/Abstract]) AND ("tobacco"[Title/Abstract] OR "cigar*" [Title/Abstract]))

#2 ("flavoring agents"[MeSH Terms] OR "menthol"[MeSH Terms] OR "cacao"[MeSH Terms] OR "chocolate"[MeSH Terms] OR "vanilla"[MeSH Terms] OR ("flavo*" [Title/Abstract] OR "additive*" [Title/Abstract] OR "enhancer*" [Title/Abstract] OR "menthol*" [Title/Abstract] OR "cacao" [Title/Abstract] OR "chocolate" [Title/Abstract] OR "vanilla" [Title/Abstract])) AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR "tobacco" [Title/Abstract])

#3 "behavior, addictive"[MeSH Terms] OR "substance related disorders"[MeSH Terms] OR "tobacco use disorder"[MeSH Terms] OR "health risk behaviors"[MeSH Terms] OR ("addiction*" [Title/Abstract] OR "abuse" [Title/Abstract] OR "dependence" [Title/Abstract] OR ("hazard" [Title/Abstract] OR "risk" [Title/Abstract] OR "damage" [Title/Abstract] OR "harm" [Title/Abstract]) AND "health" [Title/Abstract])

#4 #1 AND #2 AND #3

#5 Limit #4 to systematic review or meta analysis

EPISTEMONIKOS

(title:(title:(title:(flav*) OR abstract:(flav*)) OR (title:(Additives) OR abstract:(Additives)) OR (title:(enhancers) OR abstract:(enhancers)) OR (title:(menthol) OR abstract:(menthol)) OR (title:(cacao) OR abstract:(cacao)) OR (title:(chocolate) OR abstract:(chocolate)) OR (title:(vanilla) OR abstract:(vanilla))) OR abstract:(title:(flav*) OR abstract:(flav*)) OR (title:(Additives) OR abstract:(Additives)) OR (title:(enhancers) OR abstract:(enhancers)) OR (title:(menthol) OR abstract:(menthol)) OR (title:(cacao) OR abstract:(cacao)) OR (title:(chocolate) OR abstract:(chocolate)) OR (title:(vanilla) OR abstract:(vanilla)))) OR abstract:(title:(title:(flav*) OR abstract:(flav*)) OR (title:(Additives) OR abstract:(Additives)) OR (title:(enhancers) OR abstract:(enhancers)) OR (title:(menthol) OR abstract:(menthol)) OR (title:(cacao) OR abstract:(cacao)) OR abstract:(cacao)) OR (title:(chocolate) OR abstract:(chocolate)) OR (title:(vanilla) OR abstract:(vanilla))) OR abstract:(title:(flav*) OR abstract:(flav*)) OR (title:(Additives) OR abstract:(Additives)) OR (title:(enhancers) OR abstract:(enhancers)) OR (title:(menthol) OR abstract:(menthol)) OR (title:(cacao) OR abstract:(cacao)) OR (title:(chocolate) OR abstract:(chocolate)) OR (title:(vanilla) OR abstract:(vanilla)))))) AND

(title:((title:(Dependence) OR abstract:(Dependence)) OR (title:(Addict*) OR abstract:(Addict*)) OR (title:(Abus*) OR abstract:(Abus*)) OR (title:(Hazard + health) OR abstract:(Hazard + health)) OR (title:(Risk + health) OR abstract:(Risk + health)) OR (title:(Damage + health) OR abstract:(Damage + health)) OR (title:(beheav*) OR abstract:(beheav*))) OR abstract:((title:(Dependence) OR abstract:(Dependence)) OR (title:(Addict*) OR abstract:(Addict*)) OR (title:(Abus*) OR abstract:(Abus*)) OR (title:(Hazard + health) OR abstract:(Hazard + health)) OR (title:(Risk + health) OR abstract:(Risk + health)) OR (title:(Damage + health) OR abstract:(Damage + health)) OR (title:(beheav*) OR abstract:(beheav*))) AND (title:((title:(Smoker) OR abstract:(Smoker)) OR (title:(tobacco) OR abstract:(tobacco)) OR (title:(cigar*) OR abstract:(cigar*)) OR (title:(tobacco + use) OR abstract:(tobacco + use))) OR abstract:((title:(Smoker) OR abstract:(Smoker)) OR (title:(tobacco) OR abstract:(tobacco)) OR (title:(cigar*) OR abstract:(cigar*)) OR (title:(tobacco + use) OR abstract:(tobacco + use))))))

HEALTH EVIDENCE

(((smoker* or smoking or consumption or use) and (tobacco or cigar*)) AND ((flavo* or additive* or enhancer* or menthol* or cacao or chocolate or vanilla) and tobacco) AND ((addiction or abuse or dependence) or ((hazard or risk or damage or harm) and health))) AND limit:

Review Type = meta-analysis, narrative review, systematic review of reviews

LILACS / PAHO-IRIS / PAHO / WHO IRIS

((smoker\$ or smoking or consumption or use) and (tobacco or cigar\$)) AND ((flavo\$ or additive\$ or enhancer\$ or menthol\$ or cacao or chocolate or vanilla) and tobacco) AND ((addiction or abuse or dependence) or ((hazard or risk or damage or harm) and health))

COCHRANE

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Smokers] explode all trees	221
#2	MeSH descriptor: [Cigar Smoking] explode all trees	2
#3	MeSH descriptor: [Cigarette Smoking] explode all trees	109
#4	MeSH descriptor: [Tobacco Smoking] explode all trees	174
#5	MeSH descriptor: [Tobacco Use] explode all trees	214
#6	((smoker* or smoking or consumption) and (tobacco or cigar*)):ti,ab,kw	11765
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	11839
#8	MeSH descriptor: [Flavoring Agents] explode all trees	811
#9	MeSH descriptor: [Menthol] explode all trees	338
#10	MeSH descriptor: [Cacao] explode all trees	259
#11	MeSH descriptor: [Chocolate] explode all trees	57
#12	MeSH descriptor: [Vanilla] explode all trees	2
#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	1437
#14	(flavo* or additive* or enhancer* or menthol* or cacao or chocolate or vanilla):ti,ab,kw	11666
#15	#13 or #14	12329
#16	MeSH descriptor: [Tobacco] explode all trees	161
#17	(tobacco):ti,ab,kw	8912
#18	#16 or #17	8912
#19	#15 and #18	285

#20	MeSH descriptor: [Behavior, Addictive] explode all trees	580
#21	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	14945
#22	MeSH descriptor: [Tobacco Use Disorder] explode all trees	1676
#23	MeSH descriptor: [Health Risk Behaviors] explode all trees	22
#24	(addiction or abuse or dependence):ti,ab,kw	26499
#25	((hazard or risk or damage or harm) and health):ti,ab,kw	57573
#26	#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	88306
#27	#7 and #19 and #26	127
#28	#27 in Cochrane Reviews	1