



Universidad de Valparaíso
Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina

**EFFECTOS DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS DE TABACO CON
SABORIZANTE MENTOL: DAÑO CARDIORRESPIRATORIO, ESTRÉS
OXIDATIVO Y PERCEPCIÓN DEL DAÑO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO
EN KINESIOLOGÍA**

**AUTORES: YARLY OLIVARES CORTÉS
FERNANDA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ**

PROFESOR GUÍA: MARÍA IGNACIA GROSSI BAGNARA, Klg., MSc

Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

Valparaíso – Chile
2020

**EFFECTOS DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS DE TABACO CON
SABORIZANTE MENTOL: DAÑO CARDIORRESPIRATORIO, ESTRÉS
OXIDATIVO Y PERCEPCIÓN DEL DAÑO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO
EN KINESIOLOGÍA**

**AUTORES: YARLY OLIVARES CORTÉS
FERNANDA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ**

PROFESOR GUÍA: MARÍA IGNACIA GROSSI BAGNARA, Klg., MSc

Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

Valparaíso – Chile
2020

DEDICATORIA

A mis padres Gloria y Luis, por sus valores, su amor y cariño entregado y sobre todo el apoyo y paciencia infinita.

A mis hermanas Anabel y Paz, por todo el cariño, apoyo y confianza en especial en estos años de estudio.

A mis amigos que han estado presentes durante mi período de Universidad, y han aportado de alguna u otra forma a mi desarrollo personal.

Yarly Olivares Cortés.

A mis padres Roberto y Ana María. No habría sido posible haber llegado donde estoy sin todo el apoyo entregado en estos largos años de estudio. Gracias por respetar mis tiempos, por dejarme crecer a mi ritmo y por la infinita paciencia que siempre han tenido conmigo.

A mi abuela materna Ingeborg y a mi nanita María por nunca haber dejado de preocuparse de mí y por entregarme todo ese inmenso amor de la manera que siempre lo hacen.

A mis amigas por siempre mantenerse presentes, incluso en la distancia, demostrándome su cariño y preocupación.

Fernanda Rodríguez González.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra profesora guía Klga. María Ignacia Grossi por habernos aceptado como alumnas tesistas, por su eterna paciencia y por su amorosa entrega en todos los conocimientos aportados.

A los profesores Klgo. Daniel Ponce y Klgo. Juan Cristian Rojas por haber participado en nuestro proceso entregándonos conocimiento complementario.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	xi
ABREVIATURAS Y/O SIGLAS.....	xii
ABSTRACT.....	xv
RESUMEN.....	xvi
<u>CAPÍTULO 1</u>	
1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.2. MARCO TEÓRICO.....	4
1.2.1. Prevalencia del consumo de cigarrillo.....	4
1.2.1.1. <i>Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel mundial.....</i>	4
1.2.1.2. <i>Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel de las Américas.....</i>	5
1.2.1.3. <i>Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel nacional.....</i>	7
1.2.1.4. <i>Consumo del cigarrillo mentolado en población juvenil.....</i>	9
1.2.2. La nicotina como factor generador de dependencia.....	10

1.2.3. Uso de saborizante mentol en el cigarrillo.....	11
1.2.4. Daños generados en el consumo de cigarrillos mentolados.....	13

CAPÍTULO 2

2.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	16
2.2. OBJETIVO GENERAL.....	17
2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
2.4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
2.4.1. Tipo de investigación.....	18
2.4.2. Diseño de investigación.....	18
2.4.3. Palabras claves.....	18
2.4.4. Buscadores de artículos científicos.....	18
2.4.5. Criterios aceptación temáticos de los artículos.....	19
2.4.6. Criterios de aceptación metodológicos de los artículos.....	19
2.4.7. Materiales.....	19
2.4.8. Procedimientos.....	20

CAPÍTULO 3

3.1. RESULTADOS.....	22
3.1.1. DAÑO CARDIORRESPIRATORIO.....	22

3.1.1.1. <i>Menthol and Non-Menthol Cigarette Smoking: All-Cause, Cardiovascular Disease and Other Causes of Death Among Blacks and Whites</i>	22
3.1.1.2. <i>Menthol cigarette smoking in the COPDGene cohort: Relationship with COPD, comorbidities and CT metrics</i>	24
3.1.2. <i>ESTRÉS OXIDATIVO</i>	26
3.1.2.1. <i>Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products</i>	26
3.1.2.2. <i>Brand variation in oxidant production in mainstream cigarette smoke: Carbonyls and free radicals</i>	28
3.1.2.3. <i>Inflammatory Effects of Menthol vs. Non-menthol Cigarette Smoke Extract on Human Lung Epithelial Cells: A Double-Hit on TRPM8 by Reactive Oxygen Species and Menthol</i>	29
3.1.3. <i>PERCEPCIÓN DEL DAÑO</i>	31
3.1.3.1. <i>Cigarette design and marketing features are associated with increased smoking susceptibility and perception of reduced harm among smokers in 27 EU countries</i>	31
3.1.3.2. <i>Comparisons of three nicotine dependence scales in a multiethnic sample of young adult menthol and non-menthol smokers</i>	34
3.1.3.3. <i>Correlates of current menthol cigarette and flavored other tobacco product use among U.S. young adults</i>	36

3.1.3.4. <i>Effects of menthol and its interaction with nicotine-conditioned cue on nicotine-seeking behavior in rats.....</i>	37
3.1.3.5. <i>Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats.....</i>	40
3.1.3.6. <i>Flavored Tobacco Product Use Among U.S. Young Adults.....</i>	42
3.1.3.7. <i>Flavored Tobacco Product Use in Youth and Adults: Findings From the First Wave of the PATH Study (2013–2014).....</i>	44
3.1.3.8. <i>Flavored-Little-Cigar and Flavored-Cigarette Use Among U.S. Middle and High School Students.....</i>	45
3.1.3.9. <i>Flavour capsule cigarette use among US adult cigarette smokers.....</i>	47
3.1.3.10. <i>Menthol Cigarette Use Predicts Treatment Outcomes of Weight-Concerned Smokers.....</i>	49
3.1.3.11. <i>Menthol disrupts nicotine’s psychostimulant properties in an age and sexdependent manner in C57BL/6J mice.....</i>	51
3.1.3.12. <i>Menthol enhances nicotine-induced locomotor sensitization and in vivo functional connectivity in adolescence.....</i>	53
3.1.3.13. <i>Smoking intensity and intent to continue smoking among menthol and non-menthol adolescent smokers in Canada.....</i>	55
3.1.3.14. <i>The Effect of Menthol on Cigarette Smoking Behaviors, Biomarkers and Subjective Responses.....</i>	57

3.1.3.15. <i>Threshold dose for behavioral discrimination of cigarette nicotine content in menthol vs. non-menthol smokers.....</i>	59
3.1.3.16. <i>Tobacco control environment in the United States and individual consumer characteristics in relation to continued smoking: Differential responses among menthol smokers?.....</i>	62

CAPÍTULO 4

4.1. DISCUSIÓN.....	65
4.2. CONCLUSIÓN.....	74
4.3. REFERENCIAS.....	76
4.4. ANEXOS.....	81

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1: Flujograma de procedimiento según buscador

Figura 2: Tabla resumen de resultados

ABREVIATURAS Y/O SIGLAS

ACV: enfermedad cerebrovascular

ECV: enfermedad cardiovascular

EGTA: ácido tetraacético de etilenglicol

ERK: quinasa extracelular regulada por señal

FTND: Test de Fageström de Dependencia a la Nicotina

GAD-2: Escala de Ansiedad Generalizada

HBECs: células del epitelio bronquial humano

HPLC-UV: cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta

IF: Impact Factor

JNK: quinasa c-Jun N-terminal

M-CSE: extracto de humo de cigarrillo de mentol

MEK: metil etil cetona

NAC: N-acetil cisteína

NDSS: Escala del Síndrome de Dependencia de la nicotina

NF-kB: factor nuclear kB

Non-M-CSE: extracto de humo de cigarrillo no mentolado

OTP: Otros usuarios de productos de tabaco aromatizados

PATH: Estudio de Evaluación de la Población del Tabaco y la Salud

PHQ-2: Cuestionario de Salud del Paciente

PND: día postnatal

TNCO: nicotina y monóxido de carbono

TRPM8: Receptor de Potencial Transitorio Melastatina 8

WISDM: Inventario de Wisconsin para Fumadores de la dependencia del hábito de fumar

ABSTRACT

Introduction: Tobacco use is a worldwide public health problem that is increasing, especially in the youth population, which is favored with the increase in cigarettes with menthol additive. Chile leads the consumption of menthol cigarettes in adolescents, coinciding with an increase in the pathologies associated with tobacco use, not only in young people, but also in the smoking population in general.

Objective: The objective of this bibliographic review is to analyze articles to study the effect of menthol cigarette smoking on people's health.

Methodology: Original scientific articles from the last 5 years were compiled, four databases were used to perform the literature search: Pubmed, Cochrane Library, SpringerLink, ScienceDirect, the words used were "Cigarette menthol", "Smoking menthol cardiovascular", "Tobacco menthol". The search was limited based on the thematic criteria of acceptance and methodological criteria, where a total of 21 selected articles were obtained.

Results: Cardiorespiratory damage studies indicate that menthol is not associated with apparition of diseases associated with this system, but with a possible exacerbation of these. As to oxidative stress, menthol influences the activation of the TRPM8 receptor, on a bigger inflammation of the pulmonary epithelium and on the appearance of higher levels of free radicals and carbonyls. Finally, damage perception studies indicate an obvious relationship between menthol and an association with less damage, especially in adolescent groups.

Conclusions: Menthol could influence to a greater extent the exacerbation of respiratory and cardiac pathologies, whose cause would be mainly the participation of the TRPM8 receptor in the activation of the inflammatory cascade and in the physiological manifestations in the smoker. Menthol produces alterations in the perception of damage by perceiving them as more "soft" and less harmful. Above all, young people demonstrated a preference to continue with the habit of dependency, socio-cultural factors and associated with the environment in charge of promoting consumption, such as tobacco industries.

Key words: "cigarette menthol", "menthol tobacco", "smoking menthol cardiovascular", "tobacco menthol".

RESUMEN

Introducción: El consumo de tabaco es un problema de salud pública a nivel mundial que va en aumento, sobre todo en la población juvenil, lo que se ve favorecido debido al aumento de cigarrillos con aditivo de mentol. Chile lidera el consumo de cigarrillos mentolados en adolescentes, coincidiendo con un aumento de las patologías asociadas al consumo de tabaco, no solo en jóvenes, sino también en la población fumadora en general.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar artículos a fin de estudiar el efecto que genera el consumo de cigarrillos mentolados en la salud de las personas.

Metodología: Se recopilaron artículos científicos originales de los últimos 5 años, se utilizaron cuatro bases de datos para realizar la búsqueda bibliográfica; Pubmed, Cochrane Library, SpringerLink, ScienceDirect, las palabras utilizadas fueron: "Cigarette menthol", "Smoking menthol cardiovascular", "Tobacco menthol". Se limitó la búsqueda en base a los criterios temáticos de aceptación y criterio metodológicos, donde se obtuvo un total de 21 artículos seleccionados.

Resultados: Los estudios de daño cardiorrespiratorio indican que el mentol no está asociado a la aparición de enfermedades asociadas a este sistema, pero sí a una posible exacerbación de estos. En cuanto al estrés oxidativo, el mentol influye en la activación del receptor TRPM8, en una mayor inflamación del epitelio pulmonar y en la aparición de mayores niveles de radicales libres y carbonilos. Finalmente, los estudios de percepción de daño señalan una evidente relación entre el mentol y una percepción menor de daño, sobre todo en los grupos adolescentes.

Conclusiones: El mentol podría influir en mayor medida en la exacerbación de patologías respiratorias y cardíacas, cuya causa sería principalmente la participación del receptor TRPM8 en la activación de la cascada inflamatoria y en las manifestaciones fisiológicas en el fumador. El mentol produce alteraciones en la percepción del daño al percibirlos como más "suaves" y menos dañinos. Sobre todo los jóvenes demostraron una preferencia a continuar con el hábito por dependencia, factores socioculturales y asociados al ambiente encargado de promover el consumo, como las industrias tabacaleras.

Palabras claves: "cigarette menthol", "menthol tobacco", "smoking menthol cardiovascular", "tobacco menthol".

CAPÍTULO 1

1.1. INTRODUCCIÓN

El consumo de tabaco se ha convertido en la mayor epidemia a nivel mundial, ocasionando la muerte de más de 100 millones de personas en el siglo pasado, lo que se estima, podría aumentar durante este siglo si es que no se modifica el patrón de consumo (Grossi & Valenzuela, 2018). Debido a esto, la comunidad mundial ha tenido que enfrentar cambios y progresar para mejorar su control, lo cual ha hecho que su consumo en el mundo haya disminuido ligeramente durante el último tiempo. Sin embargo, aún continuamos lidiando con la realidad de que muchos países con poblaciones jóvenes están experimentando una creciente prevalencia en su consumo (Cahn *et al.*, 2018).

Los datos estadísticos recolectados en adolescentes muestran variaciones en la prevalencia del uso de cualquier producto de tabaco. Su creciente consumo se encuentra principalmente en mujeres jóvenes de 13 a 15 años. Esto es dado que, en algunos países, las mujeres adolescentes presentan una prevalencia en el consumo de productos de tabaco similar o superior que los varones. Se ha descrito que la prevalencia, estandarizada por edad, del consumo de tabaco en adultos varía

ampliamente entre los distintos países, siendo Chile el que tiene el mayor consumo dentro de los países que conforman la Región de las Américas (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

Sumando a esto, Chile lidera, además, el consumo de cigarrillos mentolados, debido principalmente a que las personas opinan que este tipo de cigarrillo es “un poco más suave” (Chile Libre de Tabaco, 2016), ya que el mentol genera una sensación de frescor en la garganta, haciendo que el humo del cigarrillo se perciba, efectivamente, más suave en comparación a otros cigarrillos presentes en la industria (Corvalán & Herrera, 2017). A pesar de esto, un 61% de las personas consideran que el cigarrillo mentolado es más adictivo que uno normal (Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2012). Sin embargo, se han hecho investigaciones apuntando a que los aditivos, incluyendo el mentol, elevan el tipo y cantidad de tóxicos a los que se expone el fumador, aumentando su potencial cancerígeno (Chile Libre de Tabaco, 2016).

En la presente revisión, se busca analizar estudios que relacionen los efectos que generan los cigarrillos mentolados en la salud de las personas. Para ello, se revisará sistemáticamente la evidencia científica existente relacionada al consumo de cigarrillos mentolados y su implicancia en la salud de las personas, comparando estudios acerca del daño cardiorrespiratorio, estrés oxidativo y percepción del daño que estos pueden generar en la población, a fin de generar resultados que nos

permitan responder si el aumento de su consumo en los últimos años podría ser el causante de un mayor daño físico, fisiológico y de una mayor adicción en los fumadores.

1.2. MARCO TEÓRICO

1.2.1 Prevalencia del consumo de cigarrillo

1.2.1.1. Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel mundial

El tabaco es una de las mayores amenazas para la salud pública que ha tenido que afrontar el mundo. Es causa principal de enfermedades con alto índice de mortalidad, llegando a los 7 millones de personas al año, de las cuales más de 6 millones son consumidores directos y alrededor de 890.000 son no fumadores, pero están expuestos al humo de segunda y tercera mano (Organización Mundial de la Salud, 2018).

A nivel mundial, 942 millones de hombres y 175 millones de mujeres de 15 años o más son fumadores actuales (Cahn *et al.*, 2018), y aproximadamente el 80% de los más de mil millones de fumadores que hay en el mundo viven en países de ingresos bajos o medios, donde es mayor la carga de morbilidad y mortalidad asociada al tabaco (Organización Mundial de la Salud, 2018).

El consumo de tabaco presenta, por lo demás, una mayor prevalencia asociada al sexo masculino en la mayoría de los países de índice de desarrollo medio a alto, la cual aumentó durante la primera mitad del siglo XX. Favorablemente, casi todos los países de índice de desarrollo muy alto presentaron una disminución significativa en el consumo de tabaco en personas de sexo masculino, después de la década de 1950. Lo mismo sucedió con muchos países con índice de desarrollo medio o alto, quienes también presentaron una disminución en la prevalencia del consumo (Cahn *et al.*, 2018). Aproximadamente, uno de cada cuatro estudiantes fumó su primer cigarrillo entre los 13 y 15 años. Además, la prevalencia de fumar es más alta en países europeos (39,7%) y más baja en países africanos (11,5%) (Benjamin, 2012). Sin embargo, esto se traduce en decenas de millones de fumadores, lo cual no es un número despreciable de personas que presentan el hábito tabáquico. Por otra parte, la prevalencia de tabaquismo en personas de sexo femenino, en los países con índice de desarrollo alto alcanzó su punto máximo unos años más tarde a diferencia del tabaquismo en personas del sexo masculino, siendo, sin embargo, relativamente bajo o moderadamente aumentado en los otros países (Cahn *et al.*, 2018).

1.2.1.2. Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel de las Américas

De los 1.100 millones de fumadores que existen en el mundo, 131 millones aproximadamente (11,9%) viven en la Región de las Américas. En relación con los tipos de productos de tabaco consumidos en la Región, el más importante es el tabaco fumado y, dentro de esta categoría, los cigarrillos convencionales. La prevalencia de consumo actual de tabaco fumado en la Región (15 años o más) es de 17,4% y es mayor en los hombres (35%) que en las mujeres (6%). Sin embargo, en relación con la distribución de esta prevalencia por sexo, las Américas es la segunda región de la OMS, después de Europa, en consumo femenino. Además, es una de las regiones con una menor diferencia entre el consumo masculino (22%) y femenino (12%), con una razón de 1,7 hombres fumadores por cada mujer fumadora, lo que da cuenta de la feminización del consumo en la Región. Esta prevalencia también varía ampliamente entre los países, siendo la de mayor en Chile (38,7%) y, las menores, en Ecuador y Panamá (7,4% y 6,5%, respectivamente). Al desagregar por sexo, esta prevalencia es más alta en los hombres en todos los países. Sin embargo, en países como Brasil, Canadá, Chile, Estados Unidos y Uruguay, no hay una gran diferencia entre ambos sexos, debido al mencionado fenómeno de feminización del consumo de tabaco en la Región.

En los adolescentes, la prevalencia de consumo de cualquier producto de tabaco varía ampliamente entre países, desde 3,8% en Canadá a 28,7% en Jamaica. A pesar de que en muchos países está prohibido vender cigarrillos a menores de edad, 20% o más de los jóvenes de entre 13 y 15 años han fumado un cigarrillo por

primera vez antes de los 10 años de edad. En relación con las diferencias de consumo entre adolescentes hombres y mujeres, la Encuesta Mundial sobre Tabaco en Jóvenes (Global Youth Tobacco Survey, GYTS) muestra una feminización del consumo; incluso en Chile, el consumo de las adolescentes mujeres es mayor al de los varones adolescentes desde el año 2000, cuando el país realizó la GYTS por primera vez. Esto reafirma la tendencia a la feminización del consumo que se comentaba anteriormente (Organización Panamericana de la Salud, 2018).

1.2.1.3. Prevalencia del consumo de cigarrillo a nivel nacional

Dentro del grupo de países que conforman la Región de las Américas, como se mencionó, Chile ocupa el primer lugar en el consumo de tabaco, con una prevalencia estandarizada de consumo de tabaco en adultos del 41% y una prevalencia de consumo de productos del tabaco en niñas de 13 a 15 años del 35,1%, ocupando el primer lugar en el ranking de consumo a nivel mundial para este grupo. A nivel regional, Valparaíso se ubica en el cuarto lugar de las regiones con mayor consumo diario de tabaco en Chile, antecedida sólo por las Regiones Metropolitana, Magallanes y O'Higgins (Grossi & Valenzuela, 2018). Es por esta

razón que se hace tan importante evaluar su consumo, los tipos de cigarrillos utilizados y ver los daños asociados que pueden generar en la población.

Los datos estadísticos entregados por la Encuesta Nacional de Salud (ENS, 2016–2017) nos indican que, en Chile, la población total no fumadora conforma el 66,7% mientras que la fumadora compone el 33,3%. La prevalencia del consumo en hombres es de un 37,8% mientras que en mujeres es de un 29,1%. Según la edad, los consumidores entre 15 y 19 años componen el 22,8% de la población fumadora; entre los 20 a los 29 años, el 41,1% de las personas; entre los 30 a los 49 años, el 30,7% de los fumadores; y los mayores de 65 años, el 12,8% de las personas. También se clasificó a los fumadores según los años de estudios cursados, siendo las personas con menos de 8 años de estudios las que conformaron el 18,0% del grupo fumador; entre 8 y 12 años de estudio, el 35,0% de las personas, y 12 o más años de estudio, el 38,9% de las personas. El porcentaje de ex fumadores que llevan más de un año sin consumir por lo menos un cigarrillo al día es bastante alto, alcanzando el 77,6% según los datos entregados, mientras que quienes llevan menos de un año sin consumir al menos un cigarrillo al día, conforman el 12,6% de las personas (Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2017). A pesar de que en Chile la prevalencia de consumo de tabaco va en aumento a medida que avanzan los años, la prevalencia de la cantidad de tabaco fumado ha ido en disminución (Informe OPS/OMS, 2018).

1.2.1.4. Consumo del cigarrillo mentolado en población juvenil

Chile lidera, además del consumo de tabaco a nivel mundial, el mercado de cigarrillos mentolados. Los datos muestran que el 66% de las personas menores de 18 años los consume (el 44% de este grupo iniciaron el consumo de tabaco con cigarrillos mentolados) y el 52% de los adultos menores de 30 años, siendo el 48% de las mujeres las que consumen cigarrillos mentolados, cifra superior a la de los hombres. Además, el 49% de los fumadores de cigarros mentolados pertenecen a los niveles socioeconómicos más bajos. Según una encuesta que se realizó en Santiago de Chile, de la población fumadora de cigarros mentolados, el 61% opina que este tipo de cigarrillo es más adictivo que los normales, y el 44% considera que son "un poco más suaves" que los otros (Chile Libre de Tabaco, 2016).

Por otra parte, la ENS dividió el consumo de cigarrillos en mentolados y con "click", en Chile, según población total y sexo. El porcentaje de personas encuestadas que afirmaron consumir cigarrillos mentolados fue de un 35,5% para el total de la población del país, de un 45,4% para el total de las mujeres y de un 27,8% para el total de los hombres. En el caso del consumo de cigarrillos con "click", fue de un 44,3% para el total de la población del país, de un 52,0% para el total de las mujeres y de un 38,4% para el total de los hombres, mostrando una clara preferencia por el "click" que por el mentol en la hoja de tabaco (Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2017).

1.2.2. La nicotina como factor generador de dependencia

La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Conexos (CIE-10) clasifica los efectos del tabaco y la nicotina para producir el síndrome de dependencia y el estado de abstinencia como un trastorno de la categoría «efecto tóxico de otras sustancias no especificadas». El *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [D.S.M-IV] también clasifica los trastornos relacionados con la nicotina en las subcategorías de la dependencia y el estado de abstinencia que puede aparecer con el consumo de todas las formas de tabaco. La dependencia a la nicotina se describe como una fuerza biológica que empuja a los fumadores a suministrarse reiteradamente dosis de esta droga. Dicha conducta se manifiesta en el hecho de fumar más cigarrillos por día para obtener la dosis que les proporcionará la satisfacción deseada (Organización Mundial de la Salud, 2018).

El mecanismo por el cual se genera la dependencia involucra 3 áreas principalmente: física, psicológica y social. Estudios han demostrado que la dependencia física se produce por el estímulo directo al núcleo accumbens, el cual libera un neurotransmisor llamado dopamina, responsable de producir la sensación de placer o recompensa propia del cigarrillo. La dependencia psicológica, por otra parte, es el resultado de las múltiples asociaciones entre el placer generado por la nicotina, la acumulación de las experiencias vivenciales y

la construcción de la estructura imaginativa que construye la persona que fuma tabaco durante su vida íntima y colectiva. Por último, la dependencia social se da en virtud de la legalidad, la aceptación social, la presión económica de la mercadotecnia y la publicidad en un ambiente que incita y alienta el consumo de tabaco, particularmente en adolescentes y mujeres, promoviendo la imagen de seguridad y dominio de situaciones en eventos (Peña *et al.*, 2003). La publicidad que de la industria tabacalera al promocionar este tipo de cigarrillos influye en determinada medida en el grado de dependencia, ya que busca emplear términos, descripciones, marcas u otros signos que, directa o indirectamente, crean la falsa impresión de que el producto es menos perjudicial que otros. Además, la mayoría de los cigarrillos están diseñados de modo que estos cambios en la conducta de fumar no permitan que el fumador reciba menos aporte de nicotina, a fin de mantener sus niveles y, por ende, la adicción del fumador (Organización Mundial de la Salud, 2018).

1.2.3. Uso de saborizante mentol en el cigarrillo

Dado que la nicotina hace que el humo sea irritante y más difícil de fumar, una de las estrategias utilizadas ha sido el uso de aditivos químicos que mejoran su sabor y dan suavidad. Uno de ellos es el mentol, el cual refresca la garganta generando un efecto asociado a una disminución de la irritación, haciendo que el humo del

cigarrillo “se sienta más suave” (Corvalán & Herrera, 2017). La industria del tabaco ha dedicado una cantidad significativa de investigación al uso e inclusión de aditivos en los productos de tabaco, reconociendo la utilización de 599 aditivos diferentes. En ese sentido, cabe destacar que cada uno de sus componentes ha sido diseñado científicamente, a través de muchos años de desarrollo, para refinar y optimizar el impacto y el efecto del tabaco. Adicionalmente, el uso de aditivos aumenta el tipo y la cantidad de compuestos tóxicos a los que se expone un fumador pues en el proceso de combustión de un producto de tabaco (pirólisis), los aditivos se exponen a temperaturas de hasta 900°C en zonas con y sin acceso a oxígeno. Estas condiciones extremas en el ambiente originan una destilación y condensación constante de los aditivos, lo que se traduce en la aparición de muchas reacciones químicas entre los aditivos y las 4.000 sustancias existentes en el humo de tabaco, generando nuevos compuestos tóxicos. Un estudio sistemático de documentos presentados por la industria tabacalera demostró que los jóvenes fuman cigarrillos mentolados porque los perciben como si fueran cigarros menos dañinos (Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2013) haciendo que, en consecuencia, este grupo etario se haya convertido en la población objetivo de la industria que gasta billones de dólares al año en el *marketing* para sus productos, transmitiendo mensajes que hacen atractivo y común el uso del tabaco entre los jóvenes (Corvalán & Herrera, 2017).

Un estudio encargado de analizar documentos internos provenientes de las industrias tabacaleras demostró que éstas han manipulado la comercialización y el contenido del mentol en los cigarrillos para reforzar la conducta de fumar fomentando la iniciación, llevando a la persona a una consecuente adicción y desalentando el abandono (Youn *et al.*, 2011). La industria del tabaco utiliza las cápsulas con aditivos para aumentar el atractivo de sus productos contraviniendo las políticas públicas que tienen como objetivo disminuir el consumo de cigarrillos y proteger la salud de la población. Como conclusión, “el cigarrillo mentolado es un negocio rentable para la industria tabacalera, quienes han duplicado la producción de tabaco mentolado en los últimos 5 años. La última memoria de la British American Tobacco Chile establece que la venta de cigarrillos mentolados se incrementó el 2012 en un 126%” (Chile Libre de Tabaco, 2016).

1.2.4. Daños generados en el consumo de cigarrillos mentolados

El tabaquismo es un factor de riesgo para enfermedades como cáncer, patologías cardiopulmonares y vasculares, independiente del uso del saborizante mentol en el cigarrillo. Actualmente, en las investigaciones existentes no se han encontrado diferencias significativas sobre un aumento en el riesgo de patologías asociadas exclusivamente al consumo de cigarrillos mentolados. Además, se puede afirmar

que existen muy pocos estudios, los cuales presentan limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra y al tiempo de estudio, entre otras.

Dos estudios realizados en EE. UU. con datos de participantes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 1999-2012 reunieron una muestra representativa de adultos para analizar la relación entre el uso de cigarrillos mentolados y la enfermedad cerebrovascular (ACV). Vozoris *et al.*, 2012 concluyó que probablemente existe un mayor riesgo de ACV en personas fumadoras de cigarrillos mentolados (mas no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en comparación con los cigarrillos no mentolados), contrario a los resultados expuestos por Rostron *et al.*, 2014 que indican que no existen diferencias en el riesgo de ACV entre los dos tipos de fumadores. Igualmente, no se encontraron diferencias entre la incidencia de infartos al miocardio u otras patologías como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva o EPOC, en fumadores de cigarrillos mentolados versus no mentolados (Tellez-Plaza, 2013).

En estudios de salud pulmonar no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiopulmonar o mortalidad por otras causas, durante 14 años de seguimiento, comparando el consumo de cigarrillo mentolado con el cigarrillo no mentolado (Murray, 2017).

El consumo de cigarrillos en general tiene efectos nocivos para la salud. La composición de estos, como la nicotina, tienen una gran toxicidad, afectando especialmente al endotelio, debido al estrés oxidativo. Esto tiene un efecto directo en el aumento de la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas y otros elementos plasmáticos, además de adhesión y migración de leucocitos y monocitos-macrófagos mediados por LDL-oxidada hacia el espacio subendotelial, provocando una hiperplasia del revestimiento de los vasos sanguíneos y, en consecuencia, formando una placa aterosclerótica, aumentando la probabilidad de una ECV (Fernández, 2018). Los niveles séricos del monóxido de carbono están aumentados, lo que se ve potenciado, además, por el uso de mentol en los cigarrillos, ya que debido al efecto de enfriamiento que produce, así como el aumento en la permeabilidad de la membrana celular, hace que la inhalación sea más profunda y la retención de la respiración se realice por más tiempo. Esto lleva a que los tejidos estén expuestos por un tiempo más prolongado a las toxinas propias del cigarrillo y el humo de éste, ocurriendo una mayor absorción de dichos elementos tóxicos.

CAPÍTULO 2

2.1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La aparición del saborizante mentol en el cigarrillo ha hecho que la población, principalmente joven, los haya ido prefiriendo para iniciarse en el consumo, lo cual hace necesario comparar estudios que nos demuestren si el aumento en el consumo de este tipo de cigarrillo en los últimos años podría ser el causante de un mayor daño y adicción en sus consumidores.

2.2. OBJETIVO GENERAL

Revisar sistemáticamente la evidencia científica publicada entre los años 2013 y 2018 en torno al consumo de cigarrillos mentolados y su implicancia en la salud de las personas.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar datos encontrados en la evidencia científica entre los años 2013 y 2018 acerca del daño cardiorrespiratorio producto del consumo de cigarrillos mentolados.
- Comparar datos encontrados en la evidencia científica entre los años 2013 y 2018 acerca del daño oxidativo a nivel celular (estrés oxidativo) producto del consumo de cigarrillos mentolados.
- Comparar datos encontrados en la evidencia científica entre los años 2013 y 2018 acerca de la percepción del daño del consumo de cigarrillos mentolados.

2.4. MATERIALES Y MÉTODOS

2.4.1. Tipo de investigación

Revisión sistemática

2.4.2. Diseño de investigación

Descriptiva analítica

2.4.3. Palabras claves

Para iniciar la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves:

“cigarette menthol”, “menthol tobacco”, “smoking menthol cardiovascular”, “tobacco menthol”.

2.4.4. Buscadores de artículos científicos

Los artículos fueron buscados en las siguientes bases de datos: Cochrane Library, Pubmed, ScienceDirect, SpringerLink.

2.4.5. Criterios de aceptación temáticos de los artículos

- Artículos originales de revistas/journals
- Estudios publicados en inglés y español
- Estudios realizados entre los años 2013 y 2018
- Estudios realizados en animales y/o humanos
- Estudios realizados en hombres y mujeres
- Estudios realizados en fumadores de cigarrillos con cápsula de mentol
- Estudios realizados en fumadores de cigarrillos con tabaco mentolado

2.4.6. Criterios de aceptación metodológicos de los artículos

Se tomaron en cuenta los artículos científicos publicados en revistas con un IF > 1, según el año de publicación del artículo.

2.4.7. Materiales

- Computadores (Notebook)
- Conexión a internet
- Bases de datos
- Buscadores de artículos científicos
- Microsoft Office Word, Excel, Power Point
- Adobe Acrobat Reader DC
- Google Drive

2.4.8. Procedimientos

Se determinó realizar una búsqueda con las palabras claves; “Cigarette menthol”, “Smoking menthol cardiovascular” y “Tobacco menthol” en las bases de datos; Pubmed, Cochrane Library, SpringerLink, ScienceDirect, obteniéndose 1.273 resultados. Luego de esto, se aplicó un filtro por duplicados, quedando en total 1.009 artículos. Para continuar, se aplicaron los criterios temáticos de aceptación por review/libros y fecha, dejándonos finalmente 460 resultados. Posterior a esto, se aplicó el criterio metodológico IF (impact factor), obteniendo así 332 artículos. Y, por último, se aplicaron los filtros temáticos de título, idioma y abstract, dejándonos un resultado final de 24 artículos, de los cuales cada uno fue clasificado según las 3 variables, resumido y analizado para generar la discusión y finalmente la conclusión.

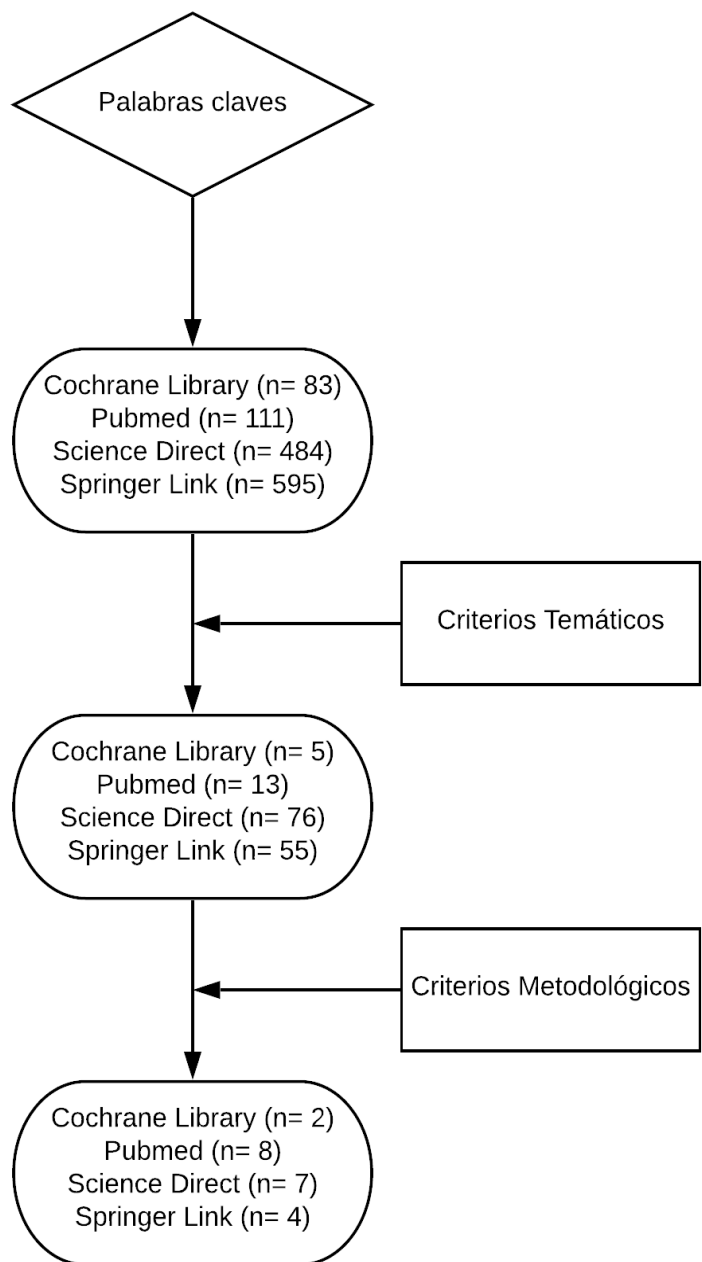


Figura 1: Flujograma de procedimiento según buscador

CAPÍTULO 3

3.1. RESULTADOS

3.1.1. DAÑO CARDIORRESPIRATORIO

3.1.1.1. Menthol and Non-Menthol Cigarette Smoking: All-Cause, Cardiovascular Disease and Other Causes of Death Among Blacks and Whites

Munro, H. *et al.* (2016)

Este estudio tuvo como propósito comparar los índices de riesgo y la mortalidad por ECV en fumadores de cigarrillos con mentol versus fumadores sin mentol. Se reunieron 65.600 sujetos desde 71 Centros Comunitarios de Salud en EE. UU., afroamericanos y caucásicos, que debían ser modelos de riesgos para la mortalidad por todas las causas de muerte (n= 7.689), enfermedad cardiovascular (n= 2.289), enfermedad cardíaca (n= 1.687), accidente cerebrovascular (n= 389), cáncer (n= 1.875), cáncer de pulmón (n= 649), todos los tipos de cáncer excepto el cáncer de

pulmón (n= 1.226), y EPOC (n= 313). Se les preguntó la edad de inicio del hábito, si habían fumado al menos 100 cigarrillos en toda su vida, si eran fumadores actuales, la cantidad promedio de cigarrillos que fuman (o solían fumar) en un día y si los cigarrillos generalmente eran mentol.

Los resultados informaron que los hombres tenían más probabilidades de haber presentado enfermedades producto del consumo de tabaco que las mujeres. El consumo de cigarrillos mentolados fue mucho más frecuente en los afroamericanos, donde, además, los fumadores de mentol tendían a ser casi 5 años más jóvenes en promedio que los no fumadores de mentol, mientras que la diferencia en los de raza blanca era de menos de 1 año. Al comparar los datos de ambas razas, no hubo diferencias en el riesgo de mortalidad entre los grupos mentol y no mentol por todas las causas de muerte, ECV, enfermedad cardíaca, o ACV. Además, los fumadores de mentol experimentaron menores riesgos de mortalidad para todos los cánceres y cáncer de pulmón, pero no para EPOC.

Se concluye que los fumadores de cigarrillos mentolados son más frecuentes entre jóvenes de raza negra, y no constituyen un mayor riesgo de mortalidad para las enfermedades, mas no son menos dañinos que los cigarrillos sin mentol.

3.1.1.2. Menthol cigarette smoking in the COPDGene cohort: Relationship with COPD, comorbidities and CT metrics

Ju Park, S. *et al.* (2014)

Se analizaron los datos de fumadores actuales mediante un estudio observacional multicéntrico (“Genetic Epidemiology of COPD”) para evaluar si la función pulmonar, las comorbilidades, las exacerbaciones y los hallazgos encontrados en la tomografía computarizada (TC) eran diferentes entre los fumadores de cigarrillos con mentol y sin mentol. El estudio incluyó a 5.699 sujetos entre 45 y 80 años, personas de raza blanca no hispanos y afroamericanos, con un historial de 10 o más años de fumar cigarrillos hasta la fecha. Se dividieron en fumadores de cigarrillos con mentol (n= 3.758) y sin mentol (n= 1.941). 3.772 de las personas participaron en un seguimiento longitudinal con tiempo medio de 1,49 años (rango de 0,08 a 3,42 años) para seguir su curso clínico, incluyendo el desarrollo de exacerbaciones. La disnea se evaluó utilizando la escala mMRC. Las comorbilidades (enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, hipertensión, diabetes, reflujo gastroesofágico y osteoporosis) fueron consultadas directamente. Los participantes se sometieron a espirometría antes y después de ser administrados con Albuterol. Los sujetos con EPOC fueron aquellos que cumplieron con los criterios GOLD para la obstrucción del flujo de aire en la etapa 1 o superior y que presentaron una relación FEV1/FVC post-broncodilatador inferior a 0,7.

Además, se les pidió que realizaran la prueba de caminata estandarizada de 6 minutos (6MWT) y una TC de tórax.

Los resultados arrojaron que los sujetos que usaron cigarrillos mentolados pertenecen a un rango de edad más joven, son mayormente afroamericanos, llevaban menos tiempo fumando a lo largo de su vida (paquete/año) y fumaron su primer cigarrillo de este tipo a una edad más joven. Además, mostraron tener una mejor función pulmonar (FEV1, FVC y FEV1/FVC) y un menor porcentaje de EPOC definido por espirometría, pero tendieron a tener una distancia de 6MWT más corta y mayores puntuaciones en la mMRC. Durante el tiempo de seguimiento medio de 1,49 años, los fumadores de cigarrillos mentolados experimentaron exacerbaciones severas más frecuentes anualmente en comparación con los no fumadores de mentol, aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de exacerbaciones anuales entre los sujetos con y sin exposición al mentol. En comparación con los no mentolados, los fumadores de cigarrillos mentolados informaron menos comorbilidades en sus diagnósticos médicos, y mostraron significativamente menos enfisema y atrapamiento de gases en la TC de tórax.

Se concluye que fumar cigarrillos mentolados no afecta el riesgo de EPOC y las comorbilidades mencionadas. Sin embargo, este grupo presenta exacerbaciones graves más frecuentes durante el seguimiento longitudinal en comparación con los fumadores de cigarrillos no mentolados.

3.1.2. ESTRÉS OXIDATIVO

3.1.2.1. Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products

Paschke, M. *et al.* (2017)

Este estudio tuvo como objetivo analizar el contenido de mentol en determinados tipos de cigarrillos para poder determinar las concentraciones mínimas requeridas para lograr activar al Receptor de Potencial Transitorio Melastatina 8 (TRPM8). Se examinó el contenido mentol en cuatro tipos de cigarrillos (n= 4) de una misma marca estadounidense: mezcla americana de cigarrillos, cigarrillos libres de aditivos, cigarrillos *light* (0,6 mg de nicotina o menos) y cigarrillos catalogados como mentolados. Para obtener TRPM8 de ADNc humano, fue sintetizado y secuenciado por Eurofins Genomics. Posteriormente, fue subclonado usando los sitios EcoRV/NotI para generar el plásmido a utilizar: pcDNA3-TRPM8. Para observar el flujo de calcio celular como consecuencia de la activación de TRPM8, se cultivaron células embrionarias de riñón humano 293 (HEK293), las cuales se transfectaron posteriormente con el plásmido creado. Veinticuatro horas después, se trataron con un indicador de calcio permeable a las células (Fluo-4 AM) y fueron monitoreadas por microscopía de fluorescencia en línea. Luego, se añadió ATP a las células como control, ya que éste abre canales de iones de forma no específica y, por lo tanto,

proporciona una señal fluorescente reproducible, las que se evaluaron en al menos 10 células. Por último, se determinaron los niveles de mentol presentes en cigarrillos y los niveles requeridos para activar al TRPM8 *in vivo*.

Los resultados mostraron que los niveles de mentol tenían un mínimo de 58,2 ng/cig, 23,4 ng/cig, 121 ng/cig y 516 ug/cig en cigarrillos de mezcla americana, libre de aditivos, *light* y mentolados, respectivamente; y un máximo de 445 ng/cig, 256 ng/cig, 3.640 ng/cig y 4.190 ug/cig en cigarrillos de mezcla americana, libre de aditivos, *light* y mentolados, respectivamente. Para las unidades de medida, este estudio se basó en los parámetros de la Organización Internacional de Normalización (DIN ISO 3308), el cual postula que la concentración mínima propuesta de mentol 0,1 uM se relacionaría con 4,37 ug por 280 mL (es decir, el volumen de fumar un cigarrillo: ug/cig). La aplicación de mentol de 25 uM condujo a una fuerte, pero transitoria entrada de calcio en las células transfectadas, lo que indicó la activación de TRPM8. Al ir reduciendo gradualmente las concentraciones de mentol de 2,5 uM a 0,025 uM, no hubo una respuesta de dosis clara en relación con la entrada de calcio inicialmente inducida. Sin embargo, a concentraciones más altas de 2,5 uM se observó una afluencia prolongada de calcio, mientras que la recuperación de los niveles basales se retrasó. En contraste, solo se observó un aumento marginal de Ca^{2+} después de la aplicación de mentol 0,025 uM sin generar activación en el TRMP8, por lo cual los datos sugieren una cantidad de 0,1 uM de mentol como concentración mínima para activar TRPM8 a nivel molecular.

Se concluye, entonces, que los niveles de mentol no serían suficientes para activar TRPM8 en los productos catalogados como no mentolados, ya que el máximo contenido se encontró en cigarrillos *light* con 3,6 ug/cig (3.640 ng/cig), pero sí en los catalogados como mentolados, cuyo contenido fue de 516 ug/cig.

3.1.2.2. Brand variation in oxidant production in mainstream cigarette smoke: Carbonyls and free radicals

Reilly, S. *et al.* (2017)

Se analizó el contenido de los oxidantes carbonilos y radicales libres para medir y comparar sus niveles en el humo del cigarrillo. Se evaluaron 27 marcas diferentes de cigarrillos populares con y sin mentol en EE. UU., más uno de investigación (n= 28). La aspiración de estos fue realizada por una máquina de fumar de 30 puertos bajo un protocolo de fumar FTC: volumen de bocanada de 35 ml, duración de la bocanada de 2 segundos e intervalo de bocanada de 60 segundos. Se determinaron los carbonilos formaldehído, acetaldehído, propionaldehído, crotonaldehído y metil etil cetona (MEK) mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección ultravioleta (HPLC-UV), y se comparó con los niveles de los radicales libres.

Los resultados indican que los cigarrillos mentolados tendieron a producir niveles significativamente más altos para todos los carbonilos que las marcas sin mentol y

contenían menos ventilación. Después de ajustarla, el acetaldehído, el propionaldehído, el MEK y los carbonilos totales siguieron siendo significativos en el grupo mentolado. Además, los radicales libres se correlacionaron significativamente con cada carbonilo, pero después de ajustar la ventilación, sólo el acetaldehído y el propionaldehído permanecieron significativa, pero débilmente correlacionados con los radicales.

Se concluye que, el hecho de que los niveles de carbonilos sigan siendo significativos en los cigarrillos mentolados después de ajustar la ventilación, a diferencia de los no mentolados, sugiere que el mentol en sí mismo pueda estar jugando un papel en la mantención de sus niveles probablemente debido al proceso de combustión por el que pasan para diseñar el cigarrillo.

3.1.2.3. Inflammatory Effects of Menthol vs. Non-menthol Cigarette Smoke Extract on Human Lung Epithelial Cells: A Double-Hit on TRPM8 by Reactive Oxygen Species and Menthol

Lin, A. *et al.* (2017)

Se utilizó un modelo *in vitro* para comparar los efectos inflamatorios del extracto de humo de cigarrillo de mentol (M-CSE) y extracto de humo de cigarrillo no mentolado (Non-M-CSE), y poder establecer las diferencias existentes en cada uno. Se utilizaron anticuerpos y análisis ELISA para detectar al receptor TRMP8,

interleuquina 8 (IL-8), AMTB (bloqueador de TRPM8), quinasa c-Jun N-terminal (JNK), quinasa extracelular regulada por señal (ERK), ácido tetraacético de etilenglicol (EGTA) y N-acetil cisteína (NAC). M-CSE y Non-MCSE fueron extraídos de dos cigarrillos sin filtro con los mismos contenidos de nicotina y tabaco. Para evaluar la función de TRPM8, se cultivaron células del epitelio bronquial humano (HBECs), las cuales fueron transfectadas con ARN pequeño de interferencia (siRNA) de TRPM8 humano, o con siRNA de control. El calcio intracelular se midió con un kit de análisis de flujo de calcio Fluo-8 y los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) extra e intracelular fueron analizados con una sonda permeable a la membrana.

Los resultados indican que en HBECs, M-CSE produjo un aumento casi al doble de IL-8 que Non-MSCE, pero al administrar previamente ATMB, los niveles de ambos humos se atenuaron, y fueron significativamente suprimidos a niveles similares al bloquear ROS con NAC, antagonizando TRPM8 con AMTB o al remover el calcio extracelular con EGTA. La exposición a Non-M-CSE o M-CSE aumentó el calcio intracelular, sobre todo en M-CSE, la cual también resultó inhibida por AMTB o EGTA. Sin embargo, NAC inhibió totalmente el aumento de calcio intracelular en Non-M-CSE, pero parcialmente en M-SCE. En ambos humos, los niveles de ROS extracelular aumentaron y no se vieron afectados por el pretratamiento con AMTB o EGTA, pero sí se evitaron con el pretratamiento con NAC. La exposición aumentó los niveles de ERK, JNK y del factor nuclear kB (NF-kB) en ambos humos,

mayormente en M-SCE, pero fueron atenuadas por pretratamiento con AMTB, EGTA o NAC.

Se concluye que en comparación con Non-M-CSE, la exposición a M-CSE indujo mayores respuestas mediadas por TRPM8, incluidos aumentos en el calcio intracelular, activación de la señalización MAPK/NF- κ B sensible a ROS e inducción de IL-8 en HBEC. Los efectos inflamatorios aumentados de M-CSE pueden deberse a un doble golpe en el TRPM8 epitelial pulmonar debido al ROS generado por CSE y el mentol presente en M-CSE.

3.1.3. PERCEPCIÓN DEL DAÑO

3.1.3.1. Cigarette design and marketing features are associated with increased smoking susceptibility and perception of reduced harm among smokers in 27 EU countries

Agaku, I. *et al.* (2014)

Se realizó un análisis para estudiar el rol que tiene el diseño del cigarrillo y las características de su comercialización para influir en el inicio del hábito de fumar, en la elección de la marca de cigarrillos y la percepción del daño reducido entre las marcas de cigarrillos. Los seleccionados provienen de la encuesta Eurobarómetro

385 (V.77.1) realizada el 2012 (n= 12.678) y fueron divididos en fumadores (n= 6.896) de cigarrillos fabricados en fábrica y en ex fumadores (n= 5.782). Se incluyeron características como edad (mayores de 15 años), sexo, lugar de residencia y nivel socioeconómico.

Los resultados mostraron que, para ambos grupos, los factores importantes para comenzar con el hábito tabáquico son los amigos fumadores y los padres fumadores, el sabor u olor del tabaco, el precio asequible, el sabor a mentol, el diseño del empaque y que tengan un sabor dulce, frutal o picante específico. Para los fumadores actuales, en la elección de su marca son importantes el sabor del tabaco, el precio, la marca específica, los niveles de alquitrán, nicotina y monóxido de carbono (TNCO), un sabor específico dulce, mentol, frutal o picante y el tipo de empaque. Además, este grupo señaló que los niveles de TNCO en el paquete, los cigarrillos sin aditivos, términos específicos en la marca, el color claro del paquete, los cigarrillos etiquetados como “orgánicos” o “naturales”, la forma y el tamaño de los cigarrillos, la presencia de mentol; un sabor específico dulce, afrutado o picante y la forma o textura del paquete son indicativas de un daño reducido de una marca de cigarrillos. En cuanto al inicio en el hábito tabáquico debido al sabor mentol, las mujeres y quienes viven en sectores urbanos tuvieron más probabilidades de iniciarse de esta manera y de mantener el hábito. Al elegir el tipo de cigarrillo en función de la apariencia del empaque, el nombre de la marca, el sabor del tabaco o niveles de TNCO, los fumadores pertenecientes a áreas urbanas, las mujeres y los jóvenes (de 15 a 24 años) tuvieron más probabilidades de escogerlos. En mujeres

y jóvenes, además, hubo más probabilidades de que eligieran una marca de cigarrillos basada en sabores específicos como el mentol, picantes, frutales o dulces. Las personas pertenecientes a un estatus socioeconómico más alto tuvieron más probabilidad de elegir sus cigarrillos basados en el nombre de la marca, o un sabor mentolado, dulce, afrutado o picante específico. En cuanto a percepción de daño en los fumadores actuales, los menores de 25 años perciben los cigarrillos mentolados y los etiquetados como “orgánico” y “natural” como menos dañinos; y los niveles de TNCO como un indicador de daño reducido. Los niveles socioeconómicos más altos no percibieron como menos dañinos los cigarrillos con términos específicos en la marca en comparación a niveles socioeconómicos más bajos, sin embargo, sí los percibieron como menos dañinos al presentarse en un empaque de color más claro y al venir etiquetados como “natural” u “orgánico”.

Como conclusión, se mostraron asociaciones significativas entre el diseño del cigarrillo y el inicio del hábito tabáquico, la elección de la marca y la percepción de un daño reducido. Los sabores, incluido el mentol, se asociaron con el inicio en el hábito de fumar y con la reducción de la percepción del daño principalmente entre las mujeres y los fumadores de grupos más jóvenes. Además, varias características de diseño de empaques se asociaron con una percepción de daño reducida entre varios grupos.

3.1.3.2. Comparisons of three nicotine dependence scales in a multiethnic sample of young adult menthol and non-menthol smokers

Fagan, P. *et al.* (2015)

Se realizó un análisis con una muestra multiétnica para examinar las diferencias relacionadas con la dependencia a la nicotina entre los fumadores diarios de cigarrillos con y sin mentol, y las asociaciones de dicha dependencia con el comportamiento de los individuos para dejar de fumar. Se reclutaron datos de 186 adultos entre 18 y 35 años reclutando anuncios en el periódicos y referencias, identificados como nativos hawaianos, filipinos o personas de raza blanca; fumadores de cigarrillos mentolados (n= 127) y no mentolados (n= 59), y que, al menos, fuesen 5 cigarrillos por día. Las medidas sociodemográficas incluyeron género, edad, raza/etnia, origen hispano, orientación sexual, país de origen, logro/nivel educativo, estado civil, estado laboral, dependencia financiera de los padres/tutores, situación financiera personal general e ingresos del hogar. Las medidas asociadas al hábito y a la capacidad de abandono de fumar incorporaron la edad en la que se comenzó a fumar diariamente, la frecuencia de días fumados durante un período de 30 días, la cantidad de cigarrillos fumados por día, si intentó dejar de fumar por completo en los últimos 12 meses, el número de intentos de dejar de fumar en los últimos 12 meses y la autoeficacia para dejar de fumar. La dependencia a la nicotina se evaluó mediante las escalas Test de Fagerström para

la Dependencia a la Nicotina (FTND), Síndrome de Dependencia de la Nicotina (NDSS) y The Wisconsin Inventory of Smoking Dependence Motives (WISDM).

Los resultados indicaron que las mujeres, los nativos de Hawái y las personas con menos educación universitaria mostraron más probabilidades de fumar cigarrillos mentolados que no mentolados. No hubo diferencias significativas en el consumo entre fumadores mentolados y no mentolados por edad, origen hispano, orientación sexual, país de origen, situación laboral, dependencia financiera de los padres/tutores, situación financiera personal general e ingresos del hogar. A medida que aumentó el número de cigarrillos fumados por día, la dependencia de la nicotina también aumentó significativamente para ambos grupos. Se demostró que los fumadores de mentol con niveles más altos de dependencia tenían más probabilidades de haber intentado dejar de fumar en los últimos 12 meses, pero también más probabilidades de fracasar en el proceso. La puntuación total de FTND fue mayor entre los fumadores de mentol, teniendo puntuaciones medias más altas en el ítem “dificultad para abstenerse de fumar en lugares donde está prohibido”. También informaron que odiarían dejar el primer cigarrillo por la mañana más que cualquier otro. La puntuación total de WISDM fue mayor entre los fumadores de mentol, y la puntuación total de NDSS no reveló diferencias en la dependencia de la nicotina entre los fumadores mentolados y no mentolados.

Se concluye que las mujeres, los nativos de Hawái y las personas con menos educación universitaria son más propensas a usar cigarrillos mentolados, y que los

fumadores de mentol reportaron mayores signos de dependencia a la nicotina y mayor dificultad para abstenerse de fumar.

3.1.3.3. Correlates of current menthol cigarette and flavored other tobacco product use among U.S. young adults

Rath, J. *et al.* (2016)

Se utilizaron datos de un estudio de cohorte para comprender la trayectoria del consumo del tabaco y evaluar las características demográficas y psicológicas en una muestra de adultos jóvenes consumidores actuales de tabaco (n= 1.037) se clasificaron en usuarios de cigarrillos mentolados (n= 311); de cigarrillos no mentolados (n= 426); usuarios de otros productos de tabaco aromatizados (OTP, no cigarrillos, n= 114); y de productos de tabaco sin sabor (no cigarrillos, n= 186). Se evaluó la marca de cada tipo de producto y su uso actual dentro de los últimos 30 días. Se incluyeron dos categorías de personas que se identifican o no como fumadores: fumador, fumador social y fumador ocasional, versus ex fumador, persona que trató de fumar y no fumador. Las variables demográficas incluyeron edad (grupos de 18 a 24 años y de 25 a 34 años), género, orientación sexual y raza/etnia. Se incluyeron, además, los niveles de ansiedad con la Escala de Ansiedad Generalizada (GAD-2) y de depresión con el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-2).

Los resultados informaron que la prevalencia de las marcas de cigarrillos mentolados fue del 41% entre los usuarios actuales de cigarrillos en la muestra. Sus usuarios eran más jóvenes, más propensos a ser mujeres (teniendo en promedio el doble de probabilidades de usarlos), se identificaron más como LGTB y eran en su mayoría de raza negra e hispánica. Significativamente menos usuarios de cigarrillos mentolados tuvieron puntuaciones que indiquen ansiedad generalizada, siendo los encuestados con puntajes de ansiedad sobre el punto de corte clínico menos propensos a usar otros productos de tabaco con sabor en comparación con aquellos que tenían puntajes por debajo del punto de corte. No se encontraron diferencias significativas en niveles de depresión entre ambos grupos. Identificarse como fumador, fumador social o fumador ocasional se asoció con una probabilidad significativamente mayor de consumo de cigarrillos mentolados en comparación con aquellos que se definieron como ex fumadores, que habían intentado fumar o no fumadores.

Se concluye que los consumidores de cigarrillos mentolados son más propensos a ser más jóvenes, mujeres, afroamericanos y LGTB; y ser fumadores, fumadores sociales u ocasionales. Además, dichos usuarios informaron menos ansiedad que los que no usan mentol.

3.1.3.4. Effects of menthol and its interaction with nicotine-conditioned cue on nicotine-seeking behavior in rats.

Harrison, E. *et al.* (2017)

Se realizó un análisis en 82 ratas macho Sprague-Dawley a fin de estudiar los efectos del mentol sobre la perseverancia y la recaída en el comportamiento asociado a la búsqueda de nicotina en estos animales. Se les colocó un catéter intravenoso y recibieron sesiones diarias de entrenamiento de 1 hora para presionar una palanca y auto administrarse nicotina vía intravenosa, la que se dispensó mediante un sistema de administración de fármacos con una bomba de jeringa. Cada infusión de nicotina fue generada a partir de un estímulo sensorial que se estableció como una señal condicionada por la nicotina. Cinco minutos antes de las sesiones, las ratas recibieron una inyección intraperitoneal de mentol o una solución de control. Después del entrenamiento, las ratas se dividieron en cuatro grupos (n= 10/grupo) para ser sometidas a sesiones diarias de extinción de la respuesta reforzada con nicotina y su señal mediante la administración de solución salina en lugar de nicotina. El primer grupo no recibió administración de mentol antes de las sesiones ni la presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; el segundo grupo recibió administración de mentol antes de la sesión, pero no la presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; el tercer grupo no recibió la administración de mentol antes de la sesión, pero sí la presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; y el último grupo recibió tanto la administración de mentol antes de la sesión como la presentación de la señal condicionada por la nicotina en la sesión. Para las pruebas

de reincorporación, se utilizaron 12 ratas y se realizó: administración de mentol previa a la sesión, pero sin presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; ninguna administración de mentol previa a la sesión pero con presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; administración de mentol antes de la sesión y presentación de la señal condicionada por la nicotina durante la sesión; y no administración de mentol en las fases de autoadministración ni extinción (grupo aparte n= 12).

Los resultados indicaron que las ratas que recibieron administración previa de mentol antes de cada sesión desarrollaron una presión de palanca constante como respuesta a las infusiones intravenosas de nicotina. En la fase de extinción, resultó en un decrecimiento gradual al presionar de la palanca, y hubo niveles significativamente más altos de respuesta en los grupos de sólo mentol, sólo señal y mentol/señal, que en grupo que no recibió ni mentol ni señal, retrasando así la extinción del comportamiento de búsqueda de nicotina. En la fase de reincorporación, hubo significativamente más respuestas en las condiciones de mentol solo, señal sola y mentol/señal en comparación con el grupo que no recibió ninguna de las dos. El número de respuestas de palanca activas en el grupo mentol/señal fue significativamente mayor que en sólo mentol y sólo señal. El grupo de ratas al que no se le administró mentol durante la etapa de autoadministración, presentó un restablecimiento inducido por señal de las respuestas de palanca activas extinguidas. Sin embargo, la administración de mentol antes de la sesión en

estas ratas no produjo un efecto, independientemente de las presentaciones de la señal.

Se concluye que tanto la administración de mentol en la pre-sesión como la presentación de la señal en la sesión contribuyeron a la perseverancia y la recuperación del comportamiento de consumo de nicotina, lo cual sugiere que la administración de mentol en los fumadores puede servir como un recordatorio del consumo de tabaco, lo que facilitaría la búsqueda de nicotina y desencadenaría una recaída.

3.1.3.5. Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats

Biswas, L. *et al.* (2016)

Se utilizaron 39 ratas Sprague-Dawley macho para examinar los efectos que el mentol ejerce sobre el comportamiento y las acciones de refuerzo de la nicotina para ver si facilita su consumo. Se les colocó un catéter intravenoso a nivel de vena yugular derecha y fueron entrenadas en sesiones diarias de 1 hora para presionar una palanca para auto-administrarse nicotina intravenosa (0,03 mg/kg/infusión). Posteriormente, los animales fueron sometidos a pruebas. La primera consistió en separar a las ratas en 4 grupos de 9-10 cada uno para que se auto-administraran nicotina en cuatro dosis diferentes (0,0075, 0,015, 0,03 (grupo de mantención) y 0,06 mg/kg/infusión para cada grupo). Cinco minutos antes, se administró mentol

vía intraperitoneal (5 mg/kg) a la mitad del grupo, y una mezcla salina de control a la mitad del otro. La segunda, después de 10 días de la primera, sólo se diferenció en que la administración previa de mentol y la mezcla salina se aplicaron en los grupos contrarios. En la tercera, se usaron 11 ratas a las cuales se les administró 0,03 mg/kg/infusión las primeras 10 sesiones, la que fue cambiada después a 0,015 mg/kg/infusión. Cinco minutos antes de la sesión de prueba, se administró mentol (0, 0,1, 1,0, 2,5 y 5 mg/kg). Finalmente, en la cuarta, las ratas completaron la prueba 2 y posteriormente, se midieron los efectos del pretratamiento con mentol en 10 ratas que se auto-administraron nicotina a 0,015 mg/kg/infusión.

Los resultados indicaron que las ratas desarrollaron un comportamiento constante de presión de palanca para auto-administrarse nicotina a 0,03 mg/kg/infusión. Después de cambiar la dosis unitaria de nicotina en la primera prueba a los 3 grupos distintos, las ratas igualmente continuaron auto-administrándose nicotina; sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre la dosis de 0,03 mg/kg/infusión y las otras tres dosis, produciendo ésta la mayoría de las respuestas de presión de palanca. Se obtuvo un resultado estadístico similar para el número de infusiones de nicotina que las ratas se auto-administraron durante las sesiones de 1 hora. La administración previa de 5 mg/kg de mentol alteró el comportamiento de autoadministración de nicotina, ya que tanto a 0,0075 como a 0,015 mg/kg/infusión de nicotina, las ratas emitieron significativamente más respuestas después del tratamiento con mentol en comparación con la solución de control. En contraste, a 0,03 mg/kg/infusión de nicotina, el número de respuestas de palanca después del

pretratamiento con mentol disminuyó significativamente. La nicotina de 0,015 mg/kg/infusión mantuvo un comportamiento constante de autoadministración en las ratas, y el previo tratamiento con mentol mejoró las respuestas dependientes de la dosis en la palanca. El número de respuestas aumentó significativamente después del pretratamiento con mentol a 2,5 y 5 mg/kg en comparación con la solución de control y en comparación con 0,1 y 1,0 mg/kg de mentol. Por lo tanto, el mentol en las dos dosis altas produjo efectos potenciadores similares en la autoadministración de nicotina a 0,015 mg/kg/infusión, mientras que las dos dosis bajas de mentol no alteraron el comportamiento de la autoadministración de nicotina.

Se concluye que existe un efecto potenciador del mentol sobre el refuerzo de nicotina en modelos de ratas de administración de nicotina, demostrando que el mentol puede fortalecer el refuerzo de la nicotina y así promover el consumo de nicotina y tabaco.

3.1.3.6. Flavored Tobacco Product Use Among U.S. Young Adults

Villanti, A. *et al.* (2013)

Se utilizaron datos transversales de una muestra representativa para determinar la prevalencia del consumo de tabaco aromatizado, el uso de productos de tabaco aromatizado y de mentol, y los predictores sociodemográficos del consumo de tabaco aromatizado en adultos jóvenes estadounidenses. La muestra reunió 4.196

sujetos y se dividieron en grupos etarios de 18 a 24 años y de 25 a 34 años, a quienes se les pidió que identificaran la marca típica utilizada en los últimos 30 días y si era saborizada. Se identificaron variables como el género, la raza/etnia, la educación y el uso de cualquier producto de tabaco mentolado o con sabor.

Los resultados arrojaron que, de todos los participantes que informaron el uso de cualquier producto de tabaco en los últimos 30 días, 982 reportaron haber usado marcas con sabor. Los análisis identificaron al grupo de edad más joven y la raza negra como predictores del uso de productos de tabaco con sabor. El grupo de jóvenes de 18 a 24 años tuvo un 89% más de probabilidades de consumir tabaco con sabor en comparación al otro grupo, y los participantes de raza negra tenían 2,73 veces más probabilidades de uso de productos saborizados que los de raza blanca. El uso de cualquier producto mentolado se asoció con un aumento de más del doble en el uso de cualquier producto de tabaco con sabor, y la asociación entre la edad y el uso de tabaco con sabor persiste.

Se concluye que la preferencia por el dulzor disminuye con la edad y es más fuerte entre los adolescentes, los adultos jóvenes y personas de raza negra, lo cual probablemente influya en el establecimiento de patrones de consumo de tabaco para toda la vida, particularmente en este grupo.

3.1.3.7. Flavored Tobacco Product Use in Youth and Adults: Findings From the First Wave of the PATH Study (2013–2014)

Villanti, A. *et al.* (2017)

Se realizó un análisis transversal de datos cuyo objetivo fue examinar la prevalencia y las razones del uso de los productos de tabaco con sabor, la proporción de consumidores de tabaco que informaron que alguna vez su primer producto fue saborizado, y los correlatos del uso actual del producto de tabaco con sabor. Los datos provienen de un estudio de cohorte longitudinal representativo a nivel nacional (PATH) de 45.971 participantes en EE. UU., de los cuales 32.320 son adultos de 18 años o más, y 13.651 son jóvenes entre 12 y 17 años. Las variables sociodemográficas incluyeron edad, sexo, raza/etnia, el consumo de alcohol y marihuana en los últimos los 30 días. El consumo actual de tabaco se evaluó preguntándoles a los participantes si se han mantenido fumando durante los últimos 30 días. Además, se les consultó la edad del primer uso, el tipo de sabor incluyendo al mentol y si su marca habitual era mentolada, tenía sabor a frutas u otros dulces. Los resultados mostraron que, entre los consumidores actuales de tabaco, el uso de productos de tabaco con sabor fue mayor entre los jóvenes de 12 a 17 años y más bajo en mayores de 65 años. La prevalencia del consumo actual de cigarrillos mentolados fue 32,0% en los jóvenes de 12 a 17 años; 33,2% en adultos jóvenes de 18 a 24 años; y 29,8% en adultos mayores de 25 años. El 81% de los jóvenes consumidores de tabaco informaron que su primer producto tenía sabor, el cual,

incluido el mentol, fue mayor en los jóvenes y en los adultos jóvenes. Los participantes informaron que una de las principales razones para el uso de un producto de tabaco se debió al gusto específico por el sabor probado. El primer producto de tabaco aromatizado se asoció con una prevalencia 13% más alta del consumo actual de tabaco entre los usuarios jóvenes y una prevalencia 32% mayor del consumo actual de tabaco establecido entre los adultos. También se asoció fuertemente con el uso actual exclusivo de cigarrillos mentolados, el uso exclusivo de tabaco no aromatizado, y el uso de sabores en varios tipos de tabaco. Se concluye, entonces, que los productos de tabaco con sabor pueden atraer a los usuarios jóvenes y servir como productos de inicio para el consumo regular de tabaco.

3.1.3.8. Flavored-Little-Cigar and Flavored-Cigarette Use Among U.S. Middle and High School Students

King, B. *et al.* (2014)

Se realizó un análisis de datos con el propósito de evaluar la prevalencia y las correlaciones entre el uso de cigarrillos saborizados y cigarrillos pequeños saborizados entre los estudiantes de preparatoria (grados 6-8) y secundaria (grados 9-12) de EE. UU. Se obtuvieron 18.866 estudiantes de la Encuesta Nacional de Tabacos para Jóvenes de 2011. Las características sociodemográficas evaluadas

incluyeron sexo, raza/etnia, nivel escolar y grado. Se les preguntó a los participantes el uso actual de cigarrillos pequeños y de cigarrillos mediante la cantidad de unidades fumada de cada tipo durante los últimos 30 días, el uso de estos con sabor en al menos un día y la intención de dejar de fumar.

Los resultados indicaron que, al comparar ambos grupos, la prevalencia general del consumo actual de cigarrillos o cigarrillos fue del 13,8%, de los cuales, el 42,4% informó el uso actual de pequeños cigarrillos o cigarrillos con sabor. La prevalencia general del uso actual de cigarrillos con sabor o cigarrillos con sabor fue de 6,3%, siendo mayor entre los niños en comparación con las niñas, y mayor entre los de raza blanca no hispanos, los de diversas razas no hispanas, e hispanos en comparación con los de raza negra no hispanos y los de otras razas no hispanas. Su uso fue mayor entre los estudiantes de secundaria en comparación con los estudiantes de preparatoria, y aumentó en la medida que avanzaban los grados escolares. Entre los fumadores actuales de cigarrillos o cigarrillos, la prevalencia de aquellos que estaban pensando en dejar el consumo de tabaco en los próximos 30 días fue menor entre los usuarios actuales de cigarrillos o cigarrillo pequeño con sabor que entre los no consumidores.

Se concluye que más de dos quintos de los fumadores de tabaco informaron haber usado cigarrillos pequeños o cigarrillos con sabor, y que existen disparidades en el uso de estos productos en todas las subpoblaciones, excepto en los grados, donde se demostró que existe una amplia prevalencia de consumo en estudiantes de secundaria que de preparatoria.

3.1.3.9. Flavour capsule cigarette use among US adult cigarette smokers

Emond, J. *et al.* (2018)

Se llevó a cabo un análisis estadístico para comprender las características sociodemográficas de los fumadores y las razones del uso de cigarrillos con cápsulas de sabor. Los datos fueron obtenidos de una encuesta representativa a nivel nacional, la cual incluyó 7.181 adultos clasificados como fumadores actuales (quienes han fumado al menos 100 cigarrillos en su vida) y ex fumadores (quienes no han fumado durante los últimos 12 meses). Se incluyeron las variables edad (18-24: n= 2.659; 25-34: n= 2.645; 35-44: n= 1.877; mayor de 44 años: <1%), educación, género, raza/etnia y nivel educacional. Los encuestados seleccionaron su producto habitual o el último cigarrillo fumado y se les pidió que establecieran preferencias relacionadas al sabor, satisfacción, costo, uso por parte de personas importantes para ellos, niveles de alquitrán y nicotina, la ayuda que brindan para dejar de fumar, menores riesgos para la salud y diseño del paquete, así como las percepciones de daño en comparación con otras marcas de cigarrillos. Se les consultó a qué edad fumaron su primer cigarrillo, a qué edad se convirtieron en fumadores establecidos y se les pidió a los fumadores actuales establecidos que fumaban todos los días (versus los que fumaban algunos días) que informaran la hora del primer cigarrillo del día y la cantidad de estos fumados por día.

Los resultados indicaron que, al comparar a todos los fumadores actuales o anteriores, el 62% del uso de productos habituales eran cigarrillos sin mentol, el

33,7% eran de cigarrillos con mentol y el 4,3% eran de cápsulas de sabor. Las tasas de uso habitual para los cigarrillos con cápsulas de sabor fueron mayores entre los adultos jóvenes y disminuyeron con el aumento de la edad. Su consumo predominó entre la raza negra no hispana. No hubo diferencias significativas en la prevalencia del uso de cápsulas de sabor por género, nivel educativo o región del país, y tanto ex fumadores como actuales, no difirieron en su uso de no mentol, mentol o cigarrillos de cápsulas de sabor. Entre los que fumaban todos los días, los que usaban cigarrillos con cápsulas de sabor comenzaron a fumar a una edad más tardía y presentaron menos probabilidades de fumar dentro de la primera hora después de despertarse que sus compañeros que usaban sin o con mentol. La elección de la marca habitual de cigarrillos sin mentol, con mentol y con cápsula se relacionó con el gusto, la satisfacción y el menor costo, siendo además el diseño del paquete una de las razones entre los fumadores con cápsula. Los usuarios de cigarrillos mentolados tenían más del doble de probabilidades de percibir su producto como menos dañino que otros productos en comparación con los usuarios de cigarrillos sin mentol.

Se concluye que el uso de cigarrillos con cápsulas de sabor es más alto en adultos jóvenes, particularmente personas de raza negra. El predominio de los adultos jóvenes, el menor nivel de síntomas de adicción y el énfasis en el diseño del paquete por parte de los usuarios de cápsulas de sabor sugieren que estos productos pueden posicionarse como productos de inicio.

3.1.3.10. Menthol Cigarette Use Predicts Treatment Outcomes of Weight-Concerned Smokers

Rojewski, A. *et al.* (2014)

Se realizó un análisis de datos de un ensayo aleatorizado en una muestra de fumadores que buscan tratamiento, a fin de examinar si los fumadores de cigarrillo mentolado, a diferencia de los no mentolados, tiene menos probabilidades de dejar de fumar y más probabilidades de recaer durante el intento de dejar el hábito. Se reunió un total de 166 sujetos, de los cuales 61 eran fumadores de cigarrillos mentolados, a quienes se les preguntó la edad, sexo, raza, estado civil, empleo, cigarrillos fumados al día, años fumados y se les pidió que respondieran el FTND. Se les evaluó el peso con una balanza desde el inicio (hasta la semana 26) para clasificar a los participantes: según su preocupación por aumentar de peso después de dejar de fumar, y fumar para controlar su peso, evaluado con la subescala de control de peso del Cuestionario de Consecuencias de Fumar. Durante el procedimiento, los sujetos recibieron placebo o 25 mg de Naltrexona diariamente durante 27 semanas (una semana antes de dejar de fumar y 26 semanas después de dejarlo). Se realizó, además, asesoramiento psicológico 2 veces por semana durante las primeras 4 semanas, y luego mensualmente. Se examinó la prevalencia de la abstinencia desde el séptimo día hasta la semana 26 después de la fecha de abandono, la prevalencia de la abstinencia desde el séptimo día hasta la semana 14 después de la fecha de abandono (a mitad del período de tratamiento), y latencia

para dejar de fumar durante el período de tratamiento de 26 semanas (número de días desde el primer día de abstinencia dentro de los primeros 7 días después del día de abandono del hábito tabáquico hasta el primera instancia en la que reporten haber fumado).

Los resultados informaron que los fumadores de mentol eran en su mayoría mujeres y de raza blanca. También eran más jóvenes que los no fumadores de mentol y tenían menos probabilidades de estar casados. Las tasas de abstinencia desde el día 7 a la semana 26 después de la fecha de abandono no fueron significativamente diferentes entre los individuos tratados con Naltrexona versus los placebos. En la semana 14, el 14,8% de los fumadores de mentol fueron abstinentes en comparación con el 33,3% de los no fumadores de mentol, y en la semana 26, el 13% de los fumadores de mentol eran abstinentes en comparación con el 30% de los no fumadores de mentol. No hubo diferencias significativas entre fumadores mentolados y no mentolados en cuanto a la latencia al lapso de fumar durante las 26 semanas, sin embargo, los fumadores de mentol que dejaron de fumar aumentaron significativamente más peso en la semana 26 que los no fumadores en la misma situación.

Se concluye que el uso de mentol efectivamente predijo tasas de abandono más bajas, existiendo una disminución de éstas entre los fumadores de mentol, así como un mayor aumento de peso posterior al cese.

3.1.3.11. Menthol disrupts nicotine's psychostimulant properties in an age and sexdependent manner in C57BL/6J mice

Fait, B. *et al.* (2017)

Se utilizaron ratones de tipo salvaje C57BL/6J, en Jackson Laboratory, adultos y adolescentes, machos y hembras, y aquellos que carecen de la subunidad $\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) para investigar si el mentol podría contribuir a una mayor ingesta de nicotina, y si esto podría explicar los efectos de este aditivo sobre la estimulación locomotora inducida por la nicotina. Los adultos tenían entre 77 y 91 días y los adolescentes, entre 21 y 28 al comienzo del tratamiento. Cada grupo fue asignado aleatoriamente a una de estas soluciones como su única fuente de líquido: nicotina, nicotina + mentol, solución de control (ácido tartárico) y solución de control + mentol. Las botellas con las soluciones se pesaron al principio y al final del tratamiento para medir el consumo de nicotina. La actividad locomotora se controló durante 10 días usando seis fotocélulas colocadas a 4 cm de distancia y los recuentos locomotores se monitorearon en bloques de 10 minutos para obtener la cantidad de roturas de haz registradas asociadas a comportamientos como rascarse y "arreglarse". Después de esto, los ratones fueron sacrificados para extraer el suero de la sangre a fin de analizar los contenidos de nicotina mediante el sistema HPLC para espectrometría de masas.

Los resultados indicaron que los ratones machos adultos que recibieron nicotina consumieron un poco menos de líquido, mientras que los grupos que recibieron

mentol consumieron más líquido, y aquellos que recibieron nicotina y mentol juntos consumieron significativamente más líquido que los que recibieron sólo nicotina. Las hembras adultas consumieron menos líquido cuando se les administró nicotina sola, pero no hubo diferencias significativas en la ingesta de líquidos al agregar mentol. Este patrón se reflejó sólo en los machos adolescentes, no se observaron diferencias significativas. En relación a la actividad motora, los machos adultos que consumieron sólo mentol disminuyeron significativamente su locomoción en comparación con la solución de control. El grupo que consumió mentol con nicotina disminuyó la actividad locomotora en relación al de nicotina, pero en diferentes grados según la edad y el sexo. Los machos adultos mostraron una reducción de ~50% en la actividad locomotora cuando se les dio mentol + nicotina versus nicotina sola, mientras que los machos adolescentes mostraron una disminución de ~10%. No hubo diferencias significativas en los efectos de mentol + nicotina versus nicotina sola en hembras adolescentes. Todos los grupos de tratamiento tuvieron recuentos locomotores más altos durante la noche cuando recibieron nicotina, y fue significativo en machos adolescentes y adultos. En relación a la subunidad $\beta 2$, el mentol aumentó significativamente el consumo de líquido en hembras portadoras, pero no en las carentes. También aumentó la locomoción en hembras carentes, pero no en portadoras. Las hembras portadoras que recibieron mentol tuvieron promedios de locomoción significativamente más altos. Las hembras carentes también tuvieron un número significativamente mayor de explosiones locomotoras en respuesta al mentol, mientras que las portadoras, no. El mentol también indujo

una disminución en las explosiones locomotoras en machos portadores, pero no en machos carentes.

Se concluye que el mentol puede aumentar la ingesta y alterar las respuestas a la nicotina, afectando la eficacia y los efectos estimulantes de los productos que contienen nicotina, incluidos los cigarrillos. El mentol puede aumentar la ingesta de nicotina incluso durante muchos días de exposición, pero es probable que esto no se deban a un efecto directo del mentol sobre la subunidad β_2 , pudiendo explicarse en parte por los cambios inducidos por el mentol específicos a factores como edad y el sexo en el metabolismo de la nicotina.

3.1.3.12. Menthol enhances nicotine-induced locomotor sensitization and in vivo functional connectivity in adolescence

Thompson, M. *et al.* (2017)

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley para determinar si el mentol es psicoactivo; si la administración conjunta de nicotina y mentol, en proporciones similares a las encontradas en los productos de tabaco, afectaría el desarrollo de la sensibilización locomotora y la conectividad funcional del cerebro. Las ratas adolescentes llegaron a estudio en el día postnatal (PND) 21 ± 1 y los adultos, en el PND ≥ 90 . Algunas de las ratas pasaron por un período de aclimatación de 8 días para luego administrarles inyecciones diarias de drogas por 8 días más. Para la

sensibilización locomotora, a las ratas adolescentes aclimatadas se les administró nicotina (0,4 mg/kg, n= 18), nicotina con mentol (0,05 mg/kg de mentol, n= 10 o 5,38 mg/kg de mentol, n= 10) o mentol (n= 8). Para la sensibilización locomotora en adolescentes sin aclimatación previa, no existió período de manejo y se compararon dos grupos: solo nicotina (n= 10) y nicotina con mentol de 5,38 mg/kg (n= 10). Para la sensibilización locomotora en adultos sin aclimatación previa, las ratas recibieron solo nicotina (n= 12), solo mentol (n= 8), nicotina con mentol de 0,05 mg/kg (n= 11), o nicotina con mentol de 5,38 mg/kg (n= 12).

Los resultados mostrados en la sensibilización locomotora en adolescentes aclimatados, indicaron que la distancia de deambulaci3n aument3 con el tiempo. En comparaci3n con el grupo de solo mentol, todos los grupos de nicotina exhibieron una locomoci3n mejorada. En comparaci3n con el grupo de solo nicotina, se observ3 una mejor locomoci3n solo con el grupo que recib3 la dosis m3s alta de mentol. La actividad en el grupo que recib3 nicotina en combinaci3n con niveles bajos no difiri3 significativamente de la del grupo que recib3 nicotina sola. En el caso de los adolescentes sin aclimataci3n, no hubo un efecto principal del medicamento, ni interacci3n entre el tiempo y el medicamento, lo que indica que la adici3n de mentol no alter3 el efecto de la nicotina. En los adultos sin aclimataci3n, se observ3 un efecto cuadr3tico del tiempo en la distancia recorrida. El 3nico efecto significativo fue que el grupo de solo mentol difer3 de los tres grupos de nicotina: solo de nicotina, nicotina con ambas dosis de mentol. Ninguno de los grupos de nicotina con mentol difiri3 del grupo de solo nicotina, lo que indica que el mentol no

demonstró ningún efecto conductual en ratas adultas que no habían sido expuestas a la aclimatación. Además, el mentol se detectó con éxito en el cerebro de ratas de la misma edad que los grupos de adolescentes. Respecto a la conectividad funcional del cerebro a dosis de 5,38 mg/kg, la adición de mentol a la nicotina indujo alteraciones en la conectividad.

Se concluye que el mentol mejora la actividad conductual medida por la sensibilización locomotora en adolescentes y evidencia que el mentol afecta la conectividad funcional, por ende, el mentol podría considerarse un agente psicoactivo.

3.1.3.13. Smoking intensity and intent to continue smoking among menthol and non-menthol adolescent smokers in Canada

Azagba, S. *et al.* (2014)

Se utilizaron datos de una muestra representativa a nivel nacional de la Encuesta Canadiense de Fumadores Juveniles de 2010-2011 entre 9° y 12° grado para examinar si el consumo de cigarrillos mentolados se asoció a una mayor intensidad de fumar y a una mayor intención de seguir fumando en un grupo de adolescentes. El análisis se restringió a estudiantes que eran fumadores actuales establecidos (n= 3.174) que fumaron en los últimos 30 días y que hayan fumado al menos 100 cigarrillos en su vida; y fumadores experimentales (n= 1.861) que fumaron en los

últimos 30 días y que no hayan fumado al menos 100 cigarrillos en su vida. Se incluyeron como datos demográficos el grado escolar, género, restricción absoluta de fumar en casa, si el padre o tutor fuman, tener al menos un amigo que fuma y provincia de residencia. La intensidad del tabaquismo se definió en base al número promedio de cigarrillos fumados en los días que el participante suele fumar, y el número total de cigarrillos fumados durante la semana anterior a la encuesta. La intención de continuar fumando se evaluó preguntándole al participante si creía que en algún momento del próximo año iba a seguir fumando. Los fumadores de cigarrillos mentolados se definieron como aquellos que indicaron fumar al menos un cigarrillo mentol en los últimos 30 días.

Los resultados mostraron que el 32% de los fumadores actuales entre el 9° y 12° grado usaron cigarrillos mentolados en los últimos 30 días y más de la mitad de la muestra fueron varones. El promedio de cigarrillos diario reportado por los fumadores de mentol fue mayor y el promedio de cigarrillos fumados en la última semana fue mayor en los fumadores de mentol que los no fumadores de mentol. En relación a los fumadores establecidos y experimentales, la cantidad fumada fue significativamente mayor para los fumadores de mentol en ambos grupos y se asociaron positivamente con la intención de seguir fumando cigarrillos mentolados el próximo año en un 89%. El promedio de cigarrillos fumados fue mayor para los hombres, aquellos con un padre o tutor fumador y entre aquellos en los que, al menos, un amigo fumaba. Los estudiantes que señalaron vivir en hogares con restricción total de fumar, demostraron fumar menos cigarrillos.

Como conclusión, los adolescentes fumadores de mentol demostraron fumar más cigarrillos, el círculo cercano influyó en el desarrollo y mantención del hábito, y reportaron su intención de seguir fumando en el próximo año con más frecuencia que los no fumadores de mentol.

3.1.3.14. The Effect of Menthol on Cigarette Smoking Behaviors, Biomarkers and Subjective Responses

Strasser, A. *et al.* (2013)

Se realizaron análisis descriptivos mediante un estudio de laboratorio aleatorizado, abierto, con el propósito de examinar cómo el mentol en los cigarrillos podría afectar el comportamiento asociado a fumar, las respuestas subjetivas al cambiar de un cigarrillo con mentol a uno sin mentol para aislar el efecto que genera dicha sustancia y estimar el resultado que podría tener su prohibición sobre los fumadores. Se incluyeron como variables la edad (de 21 a 65 años), sexo, raza, dependencia de la nicotina, haber fumado más de 10 cigarrillos diarios durante más de 5 años y que estos fuesen mentolados más del 80% del tiempo, no estar tratando actualmente de dejar de fumar o planear dejar de fumar en los próximos 2 meses (n= 32). El diseño del estudio consistió en 3 períodos: período 1, donde todos los participantes fumaron su propio cigarrillo de marca para establecer medidas de referencia; período 2, donde los participantes fueron asignados al azar a la

condición de control (quienes fumaron su propio cigarrillo de marca en todos los períodos; n= 10) o experimental (quienes fumaron la versión mentolada del cigarrillo de investigación; n= 22); y período 3, donde el grupo experimental fumaba la versión sin mentol del cigarrillo de investigación. Las conductas asociadas a fumar incluyeron el recuento diario de cigarrillos. Para evaluar las respuestas subjetivas, los participantes completaron una escala de calificación que incluyó las características del cigarrillo.

Los resultados indicaron que, en ambos grupos, hubo un aumento significativo en el número de cigarrillos fumados desde el período 1 hasta el período 2, pero no hubo cambios desde el período 2 al 3 para el grupo experimental. Los de raza blanca fumaron más cigarrillos diarios que los de raza no blanca y aumentaron significativamente su consumo de tabaco durante todo el estudio independientemente de la condición. En cuanto a las respuestas subjetivas, para el ítem “sabor o gusto”, el grupo experimental informó un sabor significativamente peor desde el período 1 (línea de base) hasta el período 2 (mentol) y del período 2 al 3 (sin mentol). Para la sensación “demasiado suave”, en el grupo experimental no hubo cambio del período 1 al período 2 y una disminución marginal del período 2 al 3, lo que indica que los cigarrillos del período 3 fueron menos leves que todos los cigarrillos anteriores; y en el grupo control, hubo una disminución del período 1 a 2, pero no hubo cambios del período 2 a 3. Para el ítem “olor a humo”, el grupo experimental informó un olor marginalmente menos agradable del período 1 en comparación con el período 2 y significativamente menos agradable del período 2

al 3. El grupo control no mostró cambios en el olor a humo. En todos los períodos, el grupo experimental calificó sus cigarrillos como menos satisfactorios que el grupo de control, y en ambos grupos, los cigarrillos fueron calificados como menos satisfactorios del período 1 al 2 y del período 1 al 3.

Se concluye que existe un impacto mínimo en el comportamiento asociado a fumar cigarrillos mentolados cuando se usa un cigarrillo que puede controlar todos los demás aspectos del diseño de éste.

3.1.3.15. Threshold dose for behavioral discrimination of cigarette nicotine content in menthol vs. non-menthol smokers

Perkins, K. *et al.* (2017)

Se realizó un análisis para determinar las diferencias entre los niveles mínimos distinguibles de nicotina entre cigarrillos mentolados y no mentolados. La elección de los participantes se basó en fumadores dependientes que preferían marcas de cigarrillos mentolados (n= 40; 18 hombres, 22 mujeres) o no mentolados (n= 21; 16 hombres, 5 mujeres). Se usaron versiones mentoladas y no mentoladas de cigarrillos de investigación Spectrum que difieren en el contenido de nicotina para mentol, de 16, 12, 5, 2, 1 y 0,4 mg de nicotina por gramo de tabaco (mg/g), mientras que los contenidos correspondientes para no mentol fueron 17, 11, 5, 2, 1 y 0,4 mg/g. En la primera sesión, los participantes fueron entrenados para discriminar las

dosis de nicotina en los cigarrillos comparando el cigarrillo con el contenido más bajo de nicotina (0,4 mg/g para ambos grupos) con cada uno de los cigarrillos con mayor contenido (16-17 mg/g para cigarrillos con mentol y no mentol, respectivamente). Posteriormente, los participantes fueron separados al azar en dos grupos: el grupo descendente, al cual se le dio cigarrillos con dosis de nicotina de forma descendente (12-11, 5, 2 y 1 mg/g); y el grupo ascendente, al cual se le dio cigarrillos con dosis de nicotina de manera ascendente (1, 2, 5, 11-12 mg/g), en ambos grupos hasta que los individuos logran distinguir a los cuántos mg/g habían diferencias distinguibles entre los cigarrillos con distintos niveles de nicotina, llamada dosis límite. Durante el experimento, los sujetos no fueron informados de la identificación del cigarrillo administrado para evaluar si es que lograron adquirir la capacidad de discriminar. Se les preguntó, además, sobre sus percepciones subjetivas: cuánta nicotina, sabor y gusto experimentaron, y cuán satisfactorio, fuerte, duro, suave y similar a la marca que suelen fumar generalmente, resultaron ser. La dependencia de la nicotina fue evaluada mediante la Prueba de Dependencia de Nicotina de Fagerström (FTND).

Los resultados mostraron que, a pesar de que no existe una asociación general de FTND con la dosis límite de nicotina, el puntaje de FTND fue mayor en los fumadores de mentol frente a los no mentolados. Al comparar el cigarrillo de más alto contenido de nicotina con el más bajo, sólo el 68% de los fumadores de mentol, frente al 86% de los no fumadores de mentol, pudieron discriminarlos de manera confiable, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La dosis

límite de discriminación de nicotina fue cinco veces más alta para los fumadores de cigarrillos mentolados que para los no mentolados, con dosis límite medias de 16 frente a 11 mg/g, respectivamente. De los 40 fumadores de mentol, 24 tenían dosis límite de 16 mg/g o más, mientras que, de 21 fumadores no mentolados, 15 tenían dosis límite de 11 mg/g o más baja. Al comparar las percepciones subjetivas generales entre los cigarrillos con más y menos nicotina, tanto fumadores de mentol y no mentol manifestaron sentir diferencias casi por igual en los niveles de nicotina, hubo un aumento similar en el gusto al ir desde la menor a la mayor dosis, y los percibieron similares a la marca que suelen fumar regularmente. En cuanto a la sensación de dureza transmitida, el grupo no mentolado la percibió de una mayor manera que el grupo mentol a medida que eran mayores los niveles de nicotina, pero en cuanto a suavidad, los fumadores de no mentol percibieron una leve disminución de ésta al aumentar la nicotina, a diferencia de los mentolados, que sintieron un leve aumento.

En conclusión, el umbral para discriminar la nicotina es más probable que sea más alto en los fumadores de cigarrillos mentolados, lo que sugiere que el mentol podría alterar los efectos discriminatorios de la nicotina fumada.

3.1.3.16. Tobacco control environment in the United States and individual consumer characteristics in relation to continued smoking: Differential responses among menthol smokers?

Lewis, M. *et al.* (2014)

Se realizó un análisis para examinar los principales efectos e interacciones entre los comportamientos del fumador, en particular cigarrillos mentolados, y el control tabáquico asociado a factores del entorno al dejar de fumar durante un período de seis años. Se recopiló información de 1.582 panelistas entre enero de 2004 y diciembre de 2009 de hogares estadounidenses representativos a nivel nacional que incluyen un registro de las marcas, sabores, precios y contenido de nicotina probado en máquinas de cigarrillos comprados por los hogares. Las medidas sociodemográficas incluyeron edad, género, nivel de ingresos y raza/etnia afroamericana versus no afroamericana. Se definió como fumador de cigarrillo mentolado a quién compró más del 80% de unidades de este tipo. La preferencia de calidad se definió como el precio promedio por paquete de la marca más comprada de un hogar en cada mes. El nivel previo de consumo de nicotina del fumador fue medido calculando los niveles de nicotina de los cigarrillos comprados en el mes anterior, multiplicado por el consumo de cigarrillos. Se examinaron los comportamientos que influyeron en la compra y el control tabáquico asociado a factores del entorno en el cese; y se evaluaron las interacciones entre ser un fumador de cigarrillos mentolados y las medidas de control del tabaco, incluidos los

niveles de impuestos especiales, la publicidad antitabaco y las políticas de aire libre de humo.

Los resultados mostraron que hubo mayor consumo de cigarrillos mentolados (n= 454) por parte de no afroamericanos (n= 351), igualmente que en cigarrillos no mentolados (n= 1.128) para dicho grupo (n= 1.042). Durante los seis años de seguimiento, el 52% de los fumadores compraron solo una marca y el 33% compró solo dos marcas. Los cigarrillos mentolados representaron el 30,6% del gasto en cigarrillos. Aproximadamente el 60% de los fumadores dedicaron el 10% de los gastos en cigarrillos mentolados, y el 25% asignó el 80% de los gastos en cigarrillos mentolados. En 2005, el 2,09% del panel compró cero cigarrillos, pero dicho porcentaje de “abandono” aumentó a 5,8% en 2006, 10,7% en 2007, 17,6% en 2008 y 23,8% en 2009. Fumar con mentol y ser afroamericano se relacionó positivamente con el consumo continuo de tabaco a finales de 2009. Los fumadores afroamericanos fueron más propensos que los consumidores no afroamericanos a comprar cigarrillos mentolados. Las tasas de abandono para los fumadores de cigarrillos mentolados fueron más bajas en comparación con los fumadores no mentolados, y para los hogares no afroamericanos, fueron más altas entre los no fumadores de mentol. Los hombres mostraron menos probabilidades de dejar de fumar, preferencias de calidad superior, menor frecuencia y mayores tasas de ingesta de nicotina. Personas de más bajos ingresos tuvieron menores probabilidades de cese del hábito. En términos del control tabáquico asociado a factores del entorno, no se encontraron interacciones significativas entre los

impuestos, las campañas antitabáquicas, las políticas de no fumar y las tasas de abandono en fumadores de mentol.

Se concluye que existen tasas más bajas de abandono entre los fumadores de mentol frente a los no mentolados, excepto en la población afroamericana. No hubo asociaciones entre el uso de mentol y los efectos generados por los factores del entorno para controlar el consumo de tabaco.

CAPÍTULO 4

4.1. DISCUSIÓN

A partir de los resultados encontrados en esta revisión, se describe la influencia del cigarrillo mentolado versus el cigarrillo no mentolado en cada una de las tres variables ya mencionadas.

A nivel de daño cardiorrespiratorio, encontramos que no hay diferencias significativas al comparar el consumo de cigarrillos mentolados versus cigarrillos sin mentol. Munro *et al.*, 2016 expone que el aumento del riesgo de morir por todas las causas de muerte, de padecer enfermedad cardiovascular y de padecer accidente cerebrovascular no se atribuye a los cigarrillos mentolados, siendo similar a quienes fuman cigarrillos sin mentol, coincidiendo con los resultados propuestos por Ju Park (2014), Tellez-Plaza (2013), Murray (2017) y Rostron (2014), pero discrepando con Vozoris (2012) en cuanto al riesgo de padecer ACV. Agregar mentol a los cigarrillos podría aumentar el número de partículas ultrafinas en el humo en un 10-20%, ya que se inhalan más partículas que en los cigarrillos no mentolados, pero en ambos se exhala la misma cantidad de éstas, lo que resultaría en un mayor número de

partículas ultrafinas depositadas (Brinkman, 2012), las que podrían tener un efecto adverso directo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y así desencadenar un evento cardíaco agudo (Youn, 2011). El aumento de las partículas de cigarrillos que ingresan a los pulmones debido a que se facilita la retención del aire a través de la estimulación del receptor TRPM8 en las vías respiratorias superiores gracias al mentol, podría servir como un mecanismo potencial para explicar por qué los cigarrillos mentolados podrían causar un mayor accidente cerebrovascular en comparación a los no mentolados (Vozoris, 2012). No obstante, los estudios realizados por Munro *et al.*, 2016 no identificaron si los participantes habían fumado en algún momento ambos tipos de cigarrillos (con y sin mentol) o si cambiaron entre estos a lo largo de la vida, y limitó su estudio sólo a poblaciones afroamericana y de raza blanca.

Por otra parte, Ju Park *et al.*, 2014 no logró asociar al mentol con un aumento en el deterioro de la función pulmonar en la EPOC en comparación con los fumadores de cigarrillos sin mentol, siendo similares a los resultados propuestos por Tellez-Plaza (2013) y Munro (2016), aunque sí se encontraron diferencias significativas en pacientes fumadores de cigarrillos mentolados y portadores de EPOC en el riesgo de tener exacerbaciones graves. La información que entrega *Chile Libre de Tabaco 2016* relaciona el aditivo de mentol con un aumento de los daños a la salud, dado principalmente por los efectos de este componente sobre las vías respiratorias, conllevando a un aumento en la inhalación del humo, a la inhibición del metabolismo

de la nicotina y a un enlentecimiento en el patrón respiratorio, provocando que la nicotina permanezca más tiempo dentro de los pulmones. Además, el mentol por retener el humo del cigarrillo en las vías respiratorias, induciría a una inflamación pulmonar, lo que podría facilitar el desarrollo de patologías respiratorias (Ogura, 2017). Ju Park *et al.*, 2014, sin embargo, no consideró como variable la proporción de mentol consumida en los participantes y las preguntas sobre el uso del cigarrillo mentolado no contemplaron a ex fumadores.

No obstante, por ser los únicos estudios recolectados de daño a nivel cardiopulmonar que cumplieron con los criterios de aceptación temáticos y metodológicos, y por presentar las limitaciones previamente mencionadas, es necesario realizar más estudios de investigación actualizados que permitan comparar los datos encontrados.

En relación al estrés oxidativo, Paschke *et al.*, 2017 establece que los cigarrillos catalogados como mentolados poseen una cantidad de mentol considerablemente mayor al mínimo para lograr activar el receptor TRPM8, también llamado “receptor frío”, el cual es un canal catiónico no selectivo de Ca^{2+} sensible a las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se expresa principalmente en neuronas sensoriales primarias, células epiteliales pulmonares y células del músculo liso de las vías respiratorias para detectar el dolor y la temperatura (Lin, 2017). La mayoría de las

neuronas sensibles al frío también son sensibles al mentol, el cual aumenta el umbral de temperatura para activar al receptor, trayendo como consecuencia una despolarización en la membrana plasmática y permitiendo así generar impulsos nerviosos, lo que induce a la sensación de “frío” (McKemy, 2007). Esto podría explicar los efectos fisiológicos que generan los cigarrillos mentolados en el tracto respiratorio, como broncodilatación, disminución de las tasas de inhalación, retención prolongada de la respiración y supresión de las irritaciones tusivas en respuesta a los humos y síntomas de enfermedades respiratorias, como la tos crónica o la producción espesa de moco (Paschke, 2017). No obstante, el hecho que este receptor sea sensible a ROS, podría influir, además, en una mayor inflamación del epitelio respiratorio por parte del cigarrillo mentolado (Lin, 2017). Estas sustancias prooxidantes son capaces de dar lugar a múltiples reacciones con otros compuestos presentes en el organismo, que llegan a producir daño celular, rompiéndose el equilibrio entre las sustancias o factores prooxidantes y los mecanismos antioxidantes encargados de eliminar dichas especies químicas, dentro de las cuales, se encuentran los radicales libres (San-Miguel, 2009). Lin *et al.*, 2017 señala que la exposición al humo del cigarrillo generó un aumento en ROS extracelular, lo que aumentó el nivel de calcio intracelular vía influx iónico y el nivel de ROS intracelular. Como consecuencia, se activó la señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK)/factor nuclear-kB (NF-kB), llevando a un aumento en la IL-8 y trayendo, por consiguiente, una elevación en la inflamación del epitelio respiratorio. Sin embargo, el humo mentolado generó mayores elevaciones

de calcio intracelular, lo que llevó a un aumento de IL-8 a más del doble, corroborando que podría provocar una inflamación a nivel pulmonar más significativa que un cigarrillo sin mentol. Además, NAC, potente antioxidante, inhibió parcialmente la entrada de calcio en el humo de cigarrillo mentolado a diferencia del no mentolado, que la inhibió completamente; lo que sugiere que por dicha razón el mentol podría seguir ejerciendo un efecto inflamatorio más prolongado que el humo del cigarrillo sin mentol.

Por otra parte, Reilly *et al.*, 2017 plantea que existe una mayor cantidad de grupos carbonilos y radicales libres en cigarrillos mentolados, lo que podría complementar los resultados encontrados por Lin *et al.*, 2017 respecto a los niveles de ROS en el humo mentolado. El uso de aditivos aumenta el tipo y la cantidad de compuestos tóxicos a los que se expone un fumador, generando una aparición de múltiples reacciones químicas entre los aditivos y las sustancias existentes en el humo de tabaco, generando nuevos compuestos tóxicos (Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2013). Dado que ambas clases de oxidantes se producen por la combustión incompleta y la pirólisis del tabaco en el cigarrillo, esto podría explicar que al ajustar los niveles de ventilación no exista una disminución en los niveles de carbonilos y que su aparición dependa netamente del proceso de combustión al cual son sometidos los cigarrillos con aditivos (Reilly, 2017), en este caso, mentol. Además, se ha establecido que los grupos carbonilos se asocian con enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares y carcinogénesis (Farsalinos, 2018),

siendo similar a los hallazgos de Lin *et al.*, 2017 en cuanto a asociación con enfermedades respiratorias.

Sin embargo, las investigaciones analizadas previamente fueron abarcadas para distintos propósitos, por lo cual se tuvieron que usar datos complementarios para establecer comparaciones, lo que sugiere que hacen falta más estudios validados y recientes que permitan relacionar entre sí dichos temas.

En cuanto a percepción de daño, los estudios que abordaron el tema del rango etario, coincidieron que el consumo se da preferentemente en la población joven, sobre todo en adolescentes (Agaku, 2014; Azagba, 2014; Emond, 2018; King, 2014; Rath, 2016; Rojewski, 2014; Villanti, 2013; Villanti, 2017), en mujeres (Agaku, 2014; Fagan, 2015; Rath, 2016; Rojewski, 2014), en personas afroamericanas (Emond, 2018; Lewis, 2014; Rath, 2016; Villanti, 2013) y en personas cuyo nivel socioeconómico es menor (Fagan, 2015; Lewis, 2014). Sin embargo, también se encontraron grupos de estudio donde su consumo fue mayor en hombres (Azagba, 2014; King, 2014) y en personas de otras etnias (Emond, 2018; King, 2014, Rojewski, 2014), además de no haber necesariamente diferencias en niveles educacionales (Emond, 2018) lo que sugiere que cualquier tipo de persona podría estar expuesta a preferir el consumo de cigarrillos mentolados por diversas razones.

Agaku *et al.*, 2014 encontró resultados donde se asocia la preferencia por ciertos cigarrillos al diseño de estos, la importancia de la marca y la percepción de menor daño provocado. Esto hace que se destaque su relevancia en los cigarrillos con aditivo de mentol, ya que inducen a una percepción errónea sobre el daño que provocan, sobre todo en fumadores adolescentes y mujeres, coincidiendo con la información entregada por El Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2013; lo cual se ve potenciado por la publicidad que la industria tabacalera le hace al cigarrillo donde se utilizan colores, aditivos frutales y empaques atractivos, con la intención de atraer a este grupo (Agaku, 2014), mostrando, efectivamente, que dicha industria maneja información para llegar al grupo deseado de consumo (Corvalán & Herrera, 2017). Debido a que Chile lidera a nivel mundial el mercado de cigarrillos con mentol (Thrasher, 2016) siendo uno de los porcentajes más altos en la población juvenil chilena (Organización Panamericana de la Salud, 2018), consideramos que es importante que se realicen estudios en nuestro país, ya que los resultados obtenidos en esta investigación son principalmente de grupos estadounidenses. Aunque si bien los impuestos, las campañas antitabáquicas y las políticas de no fumar no necesariamente controlarían el consumo de tabaco mentolado (Lewis, 2014), el hecho de que en Chile no hay limitaciones estrictas en cuanto al uso de saborizantes, utilización de colores en la publicidad y empaques de los cigarrillos (información normativa vigente de empaquetado), creemos que también podría influir en la preferencia de su consumo.

En cuanto a la dependencia a la nicotina, se observó que a medida que ésta aumentaba, los fumadores de cigarrillos mentolados tienen más probabilidad de haber intentado dejar de fumar (Fagan, 2013) y habían tenido tasas de abandono más bajas que los fumadores de cigarrillos sin mentol (Rojewski, 2014). Esto podría asociarse a que, como el mentol genera sensación de frescura (Corvalán & Herrera, 2017) y menor percepción de daño (Emond, 2018; Lewis, 2014; Ministerio de Salud del Gobierno de Chile, 2013), influiría en la persona a seguir fumando en el tiempo debido al fracaso del intento de cese por estos factores. Además, se suma el hecho de que el mentol podría aumentar el umbral de discriminación para la nicotina, llevando a que la persona se mantenga fumando sin percibir su “aspereza” (Perkins, 2017) y, posteriormente, a caer en la dependencia a la nicotina, manteniéndola como si estuviese fumando cigarrillos sin mentol (Strasser, 2013) estableciendo patrones de consumo de tabaco para toda la vida (Villanti, 2013).

Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en ratas por Harrison *et al.* 2017 y Biswas *et al.* 2016, donde se demostró que el mentol presente en los productos de tabaco influyó en la perseverancia y la recaída en el comportamiento asociado a la búsqueda de nicotina en dicho animal, promoviendo su consumo y el de tabaco, dado principalmente por el enmascaramiento de las propiedades del humo del cigarrillo, disminuyendo así la sensación de dureza y, por otro lado, provocando una sensación placentera a nivel oral. También se comprobó que podría aumentar la ingesta en las ratas y alterar las respuestas a la nicotina, afectando la

eficacia y los efectos estimulantes de los productos que la contienen (Fait, 2017), llevando a una sensibilización locomotora y afectando la conectividad funcional, por lo cual podría considerarse un agente psicoactivo (Thompson, 2017). Sin embargo, la mayoría de estos estudios se limitaron a usar ratas macho adultas. Además, no podría concluirse en base a estos últimos resultados que el mentol afecte necesariamente a los humanos de la misma manera, lo que sugiere estudios en nuestra especie que permitan profundizar en este tema.

4.2. CONCLUSIÓN

Dado los resultados obtenidos y analizados en la presente investigación, se puede concluir el mentol no influiría en mayor medida en la aparición de enfermedades al compararlo con el cigarrillo no mentolado, pero sí existen fundamentos para pensar que el cigarrillo mentolado influye en mayor medida en la exacerbación de patologías respiratorias, cerebrovasculares y cardiovasculares, cuya causa sería principalmente la participación del receptor TRPM8 en la activación de la cascada inflamatoria y en las manifestaciones fisiológicas en el fumador.

Además, se demostró que el mentol efectivamente produce alteraciones en la percepción del daño por parte de los consumidores al percibirlos como más “suaves” y menos dañinos. Estos, sobre todo los jóvenes, demostraron una preferencia a continuar con el hábito por factores propios de dependencia, socioculturales, y asociados al ambiente encargado de promover el consumo, como son las industrias tabacaleras, las cuales manejan información para poder llegar a la población deseada mediante publicidad atractiva.

Consideramos también que, debido a la popularidad que han ido ganando los dispensadores electrónicos de nicotina como otra forma de atraer a los jóvenes al

hábito de fumar, las futuras investigaciones deberían ir enfocadas a estudiar más a fondo los daños asociados a su consumo.

4.3. REFERENCIAS

Agaku, I. T., Omaduvie, U. T., Filippidis, F. T., & Vardavas, C. I. (2014). Cigarette design and marketing features are associated with increased smoking susceptibility and perception of reduced harm among smokers in 27 EU countries. *Tobacco Control*, 24(4), 233–240.

Azagba, S., Minaker, L. M., Sharaf, M. F., Hammond, D., & Manske, S. (2014). Smoking intensity and intent to continue smoking among menthol and non-menthol adolescent smokers in Canada. *Cancer Causes & Control*, 25(9), 1093–1099.

Benjamin, R. (2012). Preventing Tobacco Use Among Youth and Young Adults, de National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health, Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99237/>

Besaratinia, A., & Tommasi, S. (2014). The lingering question of menthol in cigarettes. *Cancer Causes & Control*, 26(2), 165–169.

Biswas, L., Harrison, E., Gong, Y., Avusula, R., Lee, J., Zhang, M., Liu, X. (2016). Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 233(18), 3417–3427.

Brinkman, M., Chuang, J., Gordon, S., Hyroshin, K., Kroeger, R., Polzin, G. & Richter, P. (2012). Exposure to and deposition of fine and ultrafine particles in smokers of menthol and nonmenthol cigarettes. *Inhalation Toxicology*, 24(5), 255-269.

Emond, J. A., Soneji, S., Brunette, M. F., & Sargent, J. D. (2018). Flavour capsule cigarette use among US adult cigarette smokers. *Tobacco Control*, 0, 1-6.

Fagan, P., Pohkrel, P., Herzog, T., Pagano, I., Vallone, D., Trinidad, D. R., Moolchan, E. (2015). Comparisons of three nicotine dependence scales in a

multiethnic sample of young adult menthol and non-menthol smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 149, 203–211.

Fait, B. W., Thompson, D. C., Mose, T. N., Jatlow, P., Jordt, S. E., Picciotto, M. R., & Mineur, Y. S. (2017). Menthol disrupts nicotine's psychostimulant properties in an age and sex-dependent manner in C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research*, 334, 72–77.

Farsalinos, K. E., Yannovits, N., Sarri, T., Voudris, V., Poulas, K., & Leischow, S. J. (2018). *Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette*. *Addiction*. doi:10.1111/add.14365

Fernández, E. & Figueroa, D. (2018). Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(2), 225–235.

Harrison, E., Biswas, L., Avusula, R., Zhang, M., Gong, Y., & Liu, X. (2017). Effects of menthol and its interaction with nicotine-conditioned cue on nicotine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology*, 234(23-24), 3443–3453.

King, B. A., Tynan, M. A., Dube, S. R., & Arrazola, R. (2014). Flavored-Little-Cigar and Flavored-Cigarette Use Among U.S. Middle and High School Students. *Journal of Adolescent Health*, 54(1), 40–46.

Lewis, M., Wang, Y., & Berg, C. J. (2014). Tobacco control environment in the United States and individual consumer characteristics in relation to continued smoking: Differential responses among menthol smokers? *Preventive Medicine*, 65, 47–51.

Lin, A. H., Liu, M. H., Ko, H. K. B., Perng, D. W., Lee, T. S., & Kou, Y. R. (2017). Inflammatory Effects of Menthol vs. Non-menthol Cigarette Smoke Extract on Human Lung Epithelial Cells: A Double-Hit on TRPM8 by Reactive Oxygen Species and Menthol. *Frontiers in Physiology*, 8, 1-14.

McKemy, D. (2007). *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*. New York: CRC Press.

Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (2012). Primer Informe de registros poblacionales de cáncer en Chile.

Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (2013). Antecedentes técnicos que respaldan la regulación del mentol en productos de tabaco.

Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (2017). Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017.

Munro, H. M., Tarone, R. E., Wang, T. J., & Blot, W. J. (2016). Menthol and Non-Menthol Cigarette Smoking: All-Cause, Cardiovascular Disease and Other Causes of Death Among Blacks and Whites. *Circulation*, 133(19), 1-18.

Murray, R., Connett, J., Skeans, M., Tashkin, D. (2007). Menthol cigarettes and health risks in Lung Health Study data. *Nicotine & Tobacco Research*, 9, 101-107.

Naoto Ogura, Yuta Kono, Masako To, Shintaro Mikami, Seiko Soeda, Hiroko Hara, Yasuo To. (2017, february). Menthol-Flavored Cigarettes: Potentially a Strong Trigger of Acute Eosinophilic Pneumonia. *The American Journal of Medicine*, 130(2), 63-64.

Organización Panamericana de la Salud. (2018). Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas, 4-8.

Park, S. J., Foreman, M. G., Demeo, D. L., Bhatt, S. P., Hansel, N. N., Wise, R. A., Bowler, R. P. (2014). Menthol cigarette smoking in the COPD Gene cohort: Relationship with COPD, comorbidities and CT metrics. *Respirology*, 20(1), 108–114.

Paschke, M., Tkachenko, A., Ackermann, K., Hutzler, C., Henkler, F., & Luch, A. (2017). Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products. *Toxicology Letters*, 271, 50–57.

Perkins, K. A., Kunkle, N., & Karelitz, J. L. (2017). Threshold dose for behavioral discrimination of cigarette nicotine content in menthol vs. non-menthol smokers. *Psychopharmacology*, 234(8), 1255–1265.

Rath, J. M., Villanti, A. C., Williams, V. F., Richardson, A., Pearson, J. L., & Vallone, D. M. (2016). Correlates of current menthol cigarette and flavored other tobacco product use among U.S. young adults. *Addictive Behaviors*, 62, 35–41.

Reilly, S. M., Goel, R., Trushin, N., Elias, R. J., Foulds, J., Muscat, J., Richie, J. P. (2017). Brand variation in oxidant production in mainstream cigarette smoke: Carbonyls and free radicals. *Food and Chemical Toxicology*, 106, 147–154.

Rojewski, A. M., Toll, B. A., & O'Malley, S. S. (2013). Menthol Cigarette Use Predicts Treatment Outcomes of Weight-Concerned Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 16(1), 115–119.

Rostron, B. (2014). Menthol Cigarette Use and Stroke Risk Among US Smokers. *JAMA Internal Medicine*, 174(5), 808.

San-Miguel, A., & Martin-Gil, F. J. (2009). Importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica. *Gaceta Médica de Bilbao*, 106(3), 106–113.

Strasser, A. A., Ashare, R. L., Kaufman, M., Tang, K. Z., Mesaros, A. C., & Blair, I. A. (2013). The Effect of Menthol on Cigarette Smoking Behaviors, Biomarkers and Subjective Responses. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(3), 382–389.

Tellez-Plaza, M., Jones & Navas-Acien, A. (2013, octubre). 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*, 8(10), e77941. doi:10.1371/journal.pone.0077941

Thompson, M. F., Poirier, G. L., Dávila-García, M. I., Huang, W., Tam, K., Robidoux, M., King, J. A. (2017). Menthol enhances nicotine-induced locomotor sensitization

and in vivo functional connectivity in adolescence. *Journal of Psychopharmacology*, 32(3), 332–343.

Thrasher, J., Islam, F., Barnoya, J., Mejia, R., Valenzuela, M. & Chaloupka, F. (2016). Market share for flavour capsule cigarettes is quickly growing, especially in Latin America. *Tob Control*, 0, 1-3.

Villanti, A. C., Johnson, A. L., Ambrose, B. K., Cummings, K. M., Stanton, C. A., Rose, S. W., Hyland, A. (2017). Flavored Tobacco Product Use in Youth and Adults: Findings From the First Wave of the PATH Study (2013–2014). *American Journal of Preventive Medicine*, 53(2), 139–151.

Villanti, A. C., Richardson, A., Vallone, D. M., & Rath, J. M. (2013). Flavored Tobacco Product Use Among U.S. Young Adults. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(4), 388–391.

Vozoris, N. (2012). Mentholated Cigarettes and Cardiovascular and Pulmonary Diseases: A Population-Based Study. *Archives of Internal Medicine*, 172(7), 590.

Youn, L. & Glantz, S. (2011). Menthol: putting the pieces together. *Tobacco Control*, 20(2), 1-7.

4.4. ANEXOS

Autores	Artículo	n= Sujetos	Objetivos	Resultados
Daño Cardiorrespiratorio				
Munro, H. <i>et al.</i> 2016	Menthol and Non-Menthol Cigarette Smoking: All-Cause, Cardiovascular Disease and Other Causes of Death Among Blacks and Whites	n= 65.600 Fumadores modelos de riesgos para la mortalidad Todas las causas de muerte: n= 7.689 ECV: n= 2.289 Enfermedad cardíaca: n= 1.687 ACV: n= 389 Cáncer: n= 1.875 Cáncer de pulmón: n= 649 Todos los tipos de cáncer excepto de pulmón: n= 1.226 EPOC: n= 313	Comparar los índices de riesgo y la mortalidad por ECV en fumadores de cigarrillos con mentol versus fumadores sin mentol en población de raza blanca y negra.	Los fumadores de cigarrillos mentolados son más frecuentes entre personas de raza negra jóvenes, y no constituyen un mayor riesgo de mortalidad para las enfermedades, mas no son menos dañinos que los cigarrillos sin mentol.
Ju Park, S. <i>et al.</i> 2014	Menthol cigarette smoking in the COPDGene cohort: Relationship with COPD, comorbidities and CT metrics	n= 5.699 Fumadores Cigarrillos con mentol: n= 3.758 Cigarrillos sin mentol: n= 1.941	Evaluar si la función pulmonar, las comorbilidades, las exacerbaciones y los hallazgos encontrados en la tomografía computarizada (TC) eran diferentes entre los fumadores de cigarrillos con mentol y sin mentol.	Fumar cigarrillos mentolados no afecta el riesgo de EPOC y las comorbilidades mencionadas. Sin embargo, este grupo presenta exacerbaciones graves más frecuentes durante el seguimiento longitudinal en comparación con los fumadores de cigarrillos no mentolados.
Estrés Oxidativo				

Paschke, M. <i>et al.</i> , 2017	Activation of the cold-receptor TRPM8 by low levels of menthol in tobacco products	n= 4 Cigarrillos americanos, sin aditivos, <i>light</i> , mentolados	Analizar el contenido de mentol en determinados tipos de cigarrillos para poder determinar las concentraciones mínimas requeridas para lograr activar al Receptor de Potencial Transitorio Melastatina 8 (TRPM8).	Los niveles de mentol no son suficientes para activar TRPM8 en los productos catalogados como no mentolados, ya que el máximo contenido se encontró en cigarrillos <i>light</i> con 3,6 ug/cig (3.640 ng/cig), pero sí en los catalogados como mentolados (mínimo 516 ug/cig).
Reilly, S. <i>et al.</i> , 2017	Brand variation in oxidant production in mainstream cigarette smoke: Carbonyls and free radicals	n= 28 Cigarrillos Diferentes marcas de cigarrillos en EE. UU.: n= 27 Cigarrillo de investigación: n= 1	Medir y comparar los niveles de carbonilos y radicales libres en el humo del cigarrillo mentolado y no mentolado de diferentes marcas populares en EE. UU.	Los niveles de carbonilos son significativos en los cigarrillos mentolados después de ajustar la ventilación, a diferencia de los no mentolados. El mentol en sí podría estar jugando un papel en la mantención de estos niveles probablemente debido al proceso de combustión por el que pasan para diseñar el cigarrillo.
Lin, A. <i>et al.</i> , 2017	Inflammatory Effects of Menthol vs. Non-menthol Cigarette Smoke Extract on Human Lung Epithelial Cells: A Double-Hit on TRPM8 by Reactive Oxygen Species and Menthol	n= 1 Modelo <i>in vitro</i> de HBEC's	Comparar los efectos inflamatorios entre el humo del cigarrillo de mentol y el no mentolado para establecer las diferencias entre cada uno.	En comparación con Non-M-CSE, la exposición a M-CSE indujo mayores respuestas mediadas por TRPM8, incluidos aumentos en el calcio intracelular, activación de la señalización MAPK/NF-kB sensible a ROS e inducción de IL-8 en HBEC. Los efectos inflamatorios aumentados de M-CSE pueden deberse a un doble golpe en el TRPM8 epitelial pulmonar debido al ROS generado por CSE y el mentol presente en M-CSE.
Percepción de daño				

<p>Agaku, I. <i>et al.</i>, 2014</p>	<p>Cigarette design and marketing features are associated with increased smoking susceptibility and perception of reduced harm among smokers in 27 EU countries</p>	<p>n= 12.678 fumadores</p> <p>Cigarrillos fabricados en fábrica: n= 6.896 Ex fumadores: n= 5.782</p>	<p>Estudiar el rol que tiene el diseño del cigarrillo y las características de su comercialización para influir en el inicio del hábito de fumar, en la elección de la marca de cigarrillos y la percepción del daño reducido entre las marcas de cigarrillos.</p>	<p>Se mostraron asociaciones significativas entre el diseño del cigarrillo y el inicio del hábito tabáquico, la elección de la marca y la percepción de un daño reducido. Los sabores, incluido el mentol, se asociaron con el inicio en el hábito de fumar y con la reducción de la percepción del daño principalmente entre las mujeres y los fumadores de grupos más jóvenes. Además, varias características de diseño de empaques se asociaron con una percepción de daño reducida entre varios grupos.</p>
<p>Fagan, P. <i>et al.</i>, 2015</p>	<p>Comparisons of three nicotine dependence scales in a multiethnic sample of young adult menthol and non-menthol smokers</p>	<p>n= 186 fumadores</p> <p>Cigarrillos mentolados: n= 127 Cigarrillos no mentolados: n= 59</p>	<p>Examinar las diferencias relacionadas con la dependencia a la nicotina entre los fumadores diarios de cigarrillos con y sin mentol, y las asociaciones de dicha dependencia con el comportamiento de los individuos para dejar de fumar.</p>	<p>Las mujeres, los nativos de Hawái y las personas con menos educación universitaria son más propensas a usar cigarrillos mentolados, y que los fumadores de mentol reportaron mayores signos de dependencia a la nicotina y mayor dificultad para abstenerse de fumar.</p>
<p>Rath, J. <i>et al.</i>, 2016</p>	<p>Correlates of current menthol cigarette and flavored other tobacco product use among U.S. young adults</p>	<p>n= 1.037 fumadores</p> <p>Cigarrillos mentolados: n= 311 Cigarrillos no mentolados: n= 426 OTP no cigarrillos: n= 114 Productos de tabaco sin sabor no cigarrillos: n= 186</p>	<p>Comprender la trayectoria del consumo del tabaco y evaluar las características demográficas y psicológicas en una muestra de adultos jóvenes estadounidenses.</p>	<p>Los consumidores de cigarrillos mentolados son más propensos a ser más jóvenes, mujeres, personas de raza negra y LGBT; y ser fumadores, fumadores sociales u ocasionales. Además, dichos usuarios informaron menos ansiedad que los que no usan mentol.</p>

Harrison, E. <i>et al.</i> , 2017	Effects of menthol and its interaction with nicotine-conditioned cue on nicotine-seeking behavior in rats	n= 82 Ratas macho Sprague-Dawley	Estudiar los efectos del mentol sobre la perseverancia y la recaída en el comportamiento asociado a la búsqueda de nicotina.	Tanto la administración de mentol en la pre-sesión como la presentación de la señal en la sesión contribuyeron a la perseverancia y la recuperación del comportamiento de consumo de nicotina. La administración de mentol en los fumadores puede servir como un recordatorio del consumo de tabaco, lo que facilitaría la búsqueda de nicotina y desencadenaría una recaída.
Biswas, L. <i>et al.</i> , 2016	Enhancing effect of menthol on nicotine self-administration in rats	n= 39 Ratas macho Sprague-Dawley	Examinar los efectos que ejerce el mentol sobre el comportamiento y las acciones de refuerzo de la nicotina para ver si facilita o no su consumo.	Se observó un efecto potenciador del mentol sobre el refuerzo de nicotina en modelos de ratas de administración de nicotina, demostrando que el mentol puede fortalecer el refuerzo de la nicotina y así promover el consumo de nicotina y tabaco.
Villanti, A. <i>et al.</i> , 2013	Flavored Tobacco Product Use Among U.S. Young Adults	n= 4.196 Fumadores de cigarrillos entre 18 y 34 años.	Determinar la prevalencia del consumo de tabaco aromatizado, el uso de productos de tabaco aromatizado y de mentol, y los predictores sociodemográficos del consumo de tabaco aromatizado en adultos jóvenes estadounidenses.	La preferencia por el dulzor disminuye con la edad y es más fuerte entre los adolescentes, los adultos jóvenes y personas de raza negra, lo cual probablemente influya en el establecimiento de patrones de consumo de tabaco para toda la vida, particularmente en este grupo.
Villanti, A. <i>et al.</i> , 2017	Flavored Tobacco Product Use in Youth and Adults: Findings From the First Wave of the PATH Study (2013–2014)	n= 45.971 Fumadores de EE. UU. 12 a 17 años: n= 13.651 > 18 años: n= 32.320	Examinar la prevalencia y las razones del uso de los productos de tabaco con sabor, la proporción de consumidores de tabaco que informaron que alguna vez su	El uso actual de productos de tabaco con sabor, incluido el mentol, fue más alto en los grupos de jóvenes, cuya motivación para iniciar fue esta característica; y en los adultos jóvenes. El 81% de los jóvenes y el 86% de los adultos jóvenes informaron que su primer

			primer producto fue saborizado, y los correlatos del uso actual del producto de tabaco con sabor.	producto era saborizado. Esto puede atraer a los jóvenes y servir como producto de inicio para el consumo regular de tabaco.
King, B. <i>et al.</i> , 2014	Flavored-Little-Cigar and Flavored-Cigarette Use Among U.S. Middle and High School Students	n= 18.866 Fumadores usuarios de cigarrillos pequeños, cigarrillos o ambas	Evaluar la prevalencia y las correlaciones entre el uso de cigarrillos saborizados y cigarrillos pequeños saborizados entre los estudiantes de preparatoria y secundaria en EE. UU.	Más de dos quintos de los fumadores de tabaco informaron haber usado cigarrillos pequeños o cigarrillos con sabor, y que existen disparidades en el uso de estos productos en todas las subpoblaciones, excepto en los grados, donde se demostró que existe una amplia prevalencia de consumo en estudiantes de secundaria que de preparatoria.
Emond, J. <i>et al.</i> , 2018	Flavour capsule cigarette use among US adult cigarette smokers	n= 7.181 Fumadores con cápsulas de sabor Edades: 18–24 años: n= 2.659 25–34 años: n= 2.645 35–44 años: n= 1.877	Comprender las características sociodemográficas de los fumadores y las razones del uso de cigarrillos con cápsulas de sabor.	El uso de cigarrillos con cápsulas de sabor es más alto en adultos jóvenes, particularmente en personas de raza negra. Esto, el menor nivel de síntomas de adicción y el énfasis en el diseño del paquete por parte de los usuarios de cápsulas de sabor sugieren que estos productos pueden posicionarse como productos de inicio.
Rojewski, A. <i>et al.</i> , 2014	Menthol Cigarette Use Predicts Treatment Outcomes of Weight-Concerned Smokers	n= 172 Fumadores de cigarrillos mentolados n= 61 Fumadores de cigarrillos no mentolados n= 111	Examinar si los fumadores de cigarrillo mentolado, a diferencia de los no mentolados, tiene menos probabilidades de dejar de fumar y más probabilidades de recaer durante el intento de dejar el hábito.	El uso de mentol efectivamente predijo tasas de abandono más bajas, existiendo una disminución de éstas entre los fumadores de mentol, así como un mayor aumento de peso posterior al cese.
Fait, B. <i>et al.</i> , 2017	Menthol disrupts nicotine's psychostimulant properties in an	Ratones de tipo salvaje C57BL/6J adultos y adolescentes,	Investigar si el mentol podría contribuir a una mayor ingesta de	El mentol puede aumentar la ingesta y alterar las respuestas a la nicotina, afectando la eficacia y los

	age and sexdependent manner in C57BL/6J mice	machos y hembras, y aquellos que carecen de la subunidad $\beta 2$ de nAChR.	nicotina, y si esto podría explicar los efectos de este aditivo sobre la estimulación locomotora inducida por la nicotina.	efectos estimulantes de los productos que contienen nicotina, incluidos los cigarrillos, siendo probable que dependa de factores como edad y el sexo en el metabolismo de la nicotina.
Thompson, M. <i>et al.</i> , 2017	Menthol enhances nicotine-induced locomotor sensitization and in vivo functional connectivity in adolescence	Ratas macho Sprague Dawley Administración a las aclimatadas: Nicotina: n= 18 Mentol: n= 8 Ambas: n= 10 Administración a las no aclimatadas: Nicotina: n= 10 Mentol: n= 11-12 Ambas: n= 10	Determinar si el mentol es psicoactivo; si la administración conjunta de nicotina y mentol, en proporciones similares a las encontradas en los productos de tabaco, afectaría el desarrollo de la sensibilización locomotora y la conectividad funcional del cerebro.	El mentol mejora la actividad conductual medida por la sensibilización locomotora en adolescentes y evidencia que el mentol afecta la conectividad funcional, por ende, el mentol podría considerarse un agente psicoactivo.
Azagba, S. <i>et al.</i> , 2014	Smoking intensity and intent to continue smoking among menthol and non-menthol adolescent smokers in Canada	n= 4.736 Fumadores actuales establecidos: n= 3.174 Fumadores experimentales: n= 1.861	Examinar si el consumo de cigarrillos mentolados se asoció a una mayor intensidad de fumar y a una mayor intención de seguir fumando en un grupo de adolescentes.	Los adolescentes fumadores de mentol demostraron fumar más cigarrillos, el círculo cercano influyó en el desarrollo y mantención del hábito, y reportaron su intención de seguir fumando en el próximo año con más frecuencia que los no fumadores de mentol.
Strasser, A. <i>et al.</i> , 2013	The Effect of Menthol on Cigarette Smoking Behaviors, Biomarkers and Subjective Responses	n= 32 Fumadores Grupo experimental: n= 22 Grupo control: n= 10	Examinar cómo el mentol en los cigarrillos podría afectar el comportamiento asociado a fumar, las respuestas subjetivas al cambiar de un cigarrillo con mentol a uno sin mentol y estimar el resultado que podría tener su prohibición sobre los fumadores.	Existe un impacto mínimo en el comportamiento asociado a fumar cigarrillos mentolados cuando se usa un cigarrillo que puede controlar todos los demás aspectos del diseño de éste.

Perkins, K. <i>et al.</i> , 2017	Threshold dose for behavioral discrimination of cigarette nicotine content in menthol vs. non-menthol smokers	n= 61 Fumadores Cigarrillos mentolados: n= 40 H: 18 M: 22 Cigarrillos no mentolados: n= 21 H: 16 M: 5	Determinar las diferencias entre los niveles mínimos distinguibles de nicotina entre cigarrillos mentolados y no mentolados.	El umbral para discriminar la nicotina es más probable que sea más alto en los fumadores de cigarrillos mentolados, lo que sugiere que el mentol podría alterar los efectos discriminatorios de la nicotina fumada.
Lewis, M. <i>et al.</i> , 2014	Tobacco control environment in the United States and individual consumer characteristics in relation to continued smoking: Differential responses among menthol smokers?	n= 1.582 Fumadores Cigarrillos mentolados: n= 454 Afroamericanos: n= 103 No afroamericanos: n= 351 Cigarrillos no mentolados: n= 1.128 Afroamericanos: n= 86 No afroamericanos: n= 1.042	Examinar los principales efectos e interacciones entre los comportamientos del fumador, en particular cigarrillos mentolados, y el control tabáquico asociado a factores del entorno al dejar de fumar durante un período de seis años.	Existen tasas más bajas de abandono entre los fumadores de mentol frente a los no mentolados, excepto en la población afroamericana. No hubo asociaciones entre el uso de mentol y los efectos generados por los factores del entorno para controlar el consumo de tabaco.

Figura 2: Tabla resumen de resultados