



Reducción de Daños por Tabaquismo: La Tercera Vía

CAPÍTULO 3 NICOTINA



Capítulo 3. Nicotina

Hernán Prat Martorell. MD. Médico cirujano especialista en Medicina Interna y Cardiología. Profesor asociado Facultad de Medicina Universidad de Chile. Colegio médico n 8322-4. Cardiólogo reconocido por CONACEM.

Enrique Terán. MD, PhD. Profesor principal, Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito.

Francisco Urresta. Francisco E Urresta, MD. Médico Cirujano. Residente del Hospital Metropolitano (Quito). Código MSP 1001928612.

Diego Joaquín Verrastro. MD. Cirujano especialista en Medicina de Emergencia, cirugía mini invasiva abdominal, ultrasonografía y obesidad. Argentina. MN 90.514.

Autor invitado:

José Manuel Mier Odriozola. M.D. Ph.D. FECTS. Especialista en cirugía torácica. Director del Instituto de Cirugía Torácica Mínimamente Invasiva. Coordinador de la Clínica de Cáncer de Pulmón y Tumores de tórax. Hospital Ángeles Lomas (México). DGP: 3276156-7730870.

Asesor en salud de Phillip Morris Intl.

Índice

3.1 Introducción

3.2 Química y Farmacocinética

3.3 Aspectos Fisiológicos

3.4 Toxicología

3.5 Potencial Terapéutico

3.6 Dependencia

3.7 ¿Es la dependencia de la nicotina un problema?

Resumen y puntos clave

Mitos de la nicotina

Bibliografía

3.1 Introducción

La nicotina es un alcaloide vegetal o metabolito secundario de una amplia variedad de plantas. Se denominan metabolitos secundarios a los productos del metabolismo de las plantas, que no cumplen funciones esenciales en ellas por lo que no son determinantes para su supervivencia, pero hoy sabemos que tienen un papel relevante en interacciones ecológicas concretas entre la planta y su ambiente.

Varios estudios han evidenciado que los metabolitos secundarios cumplen funciones de defensa contra predadores y patógenos, o tienen efectos alelopáticos –se liberan para ejercer efecto en plantas cercanas- o bien realizan tareas de sobrevivencia y expansión de la especie, ayudando a atraer a polinizadores o a los dispersores de sus semillas –pájaros, insectos, etc⁽¹⁾.

El conocimiento sobre estas propiedades ha alentado a profundizar en su diferenciación y usos terapéuticos, antibióticos o biocidas. De los diferentes tipos de metabolitos, es de nuestro interés el grupo de los alcaloides que son compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno y su síntesis se deriva de aminoácidos. Se han identificado más de 12,000 compuestos⁽²⁾ de este tipo, muchos de los cuales tienen efectos terapéuticos, como la atropina que estimula el corazón salvando muchas vidas al año o, por ejemplo, la morfina para el combate y control del dolor.

El término alcaloide fue establecido en 1819 por el farmacéutico alemán Carl Meissner, a raíz del descubrimiento y aislamiento de la morfina, ya que en esa época se pensaba que los ingredientes obtenidos de las plantas únicamente estaban disponibles como ácidos. Con ese descubrimiento se avanzó en entender los efectos fisiológicos notables de muchos de estos compuestos y se aclaró su aplicación en el cuidado y protección de la salud de los seres humanos.

El alcaloide más ampliamente utilizado en el mundo y con muy poca regulación, es la cafeína, que se puede encontrar presente en pastas, polvos, infusiones y tabletas. Como es sabido, estos productos tienen una relación directa entre la dosis (cantidad) consumida y el efecto (respuesta) obtenida.

La nicotina es un compuesto orgánico presente principalmente en plantas de la familia de las solanáceas. Es un metabolito secundario nitrogenado o alcaloide, presente principalmente en la planta del tabaco (*Nicotiana Tabacum*), aunque también se encuentra presente en concentraciones nada despreciables en tomates, berenjenas, pimientos verdes, patatas, coliflor y té negro principalmente. La biosíntesis de la nicotina acontece principalmente en la raíz, desde donde es transportada a las hojas y demás partes de la planta⁽³⁾.

En el año 1809, el químico y farmacéutico Louis Nicolas Vauquelin indicó la presencia en el tabaco de un principio picante y volátil; y en 1828, el médico Wilhelm Heinrich Posselt y el químico Karl Ludwig Reimann, ambos alemanes, aislaron de la planta de tabaco el alcaloide nicotina, nombrada así en honor al francés Jean Nicot de Villemain, quien envió el tabaco y sus semillas desde Sao Paulo en Brasil a París en 1560. Posteriormente, en 1893, Adolf Pinner y Richard Wolffenstein, describieron su estructura química y en 1904 Amé Pictet y A Rotschy la obtuvieron sintéticamente^{(4),(5)}.

3.2 Química y Farmacocinética

La nicotina presenta la siguiente ficha química^{(6),(7)}:

CARACTERÍSTICAS DE LA NICOTINA	
Propiedades	Líquido incoloro amarillo pálido-marrón tras exponerse al aire o la luz, soluble en agua, fuerte alcalino, aceitoso y volátil
	Piel, mucosas, tractos respiratorio y gastrointestinal
Nombre químico	S-3(1-metil-2-pirrolidinil) piridina
Fórmula molecular	C10H14N2
Peso molecular	162.23
	pKa1=7.84, pKa2=3.04 (15°C)
	15:1 (pH 7)
Nº CAS (Chemical Abstract Service)	54-11-5

La nicotina se absorbe entre un 79% y 90% en el pulmón, ya que los alvéolos proveen una superficie enorme, aproximadamente 90 veces mayor que la piel; posteriormente el 25% de la nicotina inhalada entra en la circulación arterial para llegar al cerebro en 15 segundos aproximadamente, ejerciendo su acción psicoactiva, que tiene un efecto directo en el organismo por cerca de 30 minutos. La mayor parte de la nicotina inhalada se deposita en la boca, se absorbe en la mucosa de la boca lentamente y menos del 5% alcanza el tracto respiratorio inferior.

Estudios demuestran que 80 inhalaciones profundas durante 20 minutos liberan 4 mg del contenido de nicotina, de los cuales 2 mg son absorbidos sistemáticamente; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 15 minutos después de la última inhalación^{(3),(4)}. La concentración plasmática de nicotina administrada por vía intranasal es de entre 2 y 12 ng y se alcanza pasados de 4 a 15 min, mientras que la concentración máxima en administración transdérmica se alcanza pasadas 6 a 12 horas.

La velocidad con que se absorbe la nicotina depende de su pH; el pH del humo del cigarrillo es de 5.5 a 6, por lo que al estar unida químicamente a las sustancias ácidas del tabaco (generando sales de nicotina) le provee de características especiales como es ser ionizada, no volátil y ser absorbida lentamente; cuando el pH del humo aumenta (6.5 o más), la nicotina se libera (nicotina de base libre) volviéndose volátil y es absorbida con mayor rapidez ya que atraviesa fácilmente la mucosa de la boca y la pared de los pulmones⁽³⁾. Se ha reportado que cuanto más rápida sea la velocidad de absorción y entrada al cerebro, su efecto será mayor⁽⁷⁾.

La nicotina se somete a metabolismo en el hígado, reduciendo la biodisponibilidad general⁽⁸⁾ mediada por varias enzimas. Además, su metabolismo se ve influenciado por la dieta, edad, sexo, utilización de hormonas, embarazo, medicamentos y algunas enfermedades de tipo renal. Algunas características de su metabolismo son:

Biodisponibilidad	Oral/Inhalada: 50-53%
	Transdérmica: 75-90%
Distribución	2-3 L
Unión a proteínas	5-20%
Metabolismo ⁽⁷⁾	Hepático y pulmonar.
	Principales enzimas implicadas: CYP2A6, CYP2B6, CYP2E, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) y monooxigenasa que contiene flavina (FMO)
	Metabolitos: Cotinina 15% y Trans-3 hidroxicotinina 45%
Excreción	Renal: 10-30%
	Vida media de eliminación: 2-3 horas
	Vida media terminal: 20 horas
	Liberación lenta en tejidos corporales
	Aclaramiento plasmático en adultos sanos: 1.2 L/min

3.3 Aspectos Fisiológicos

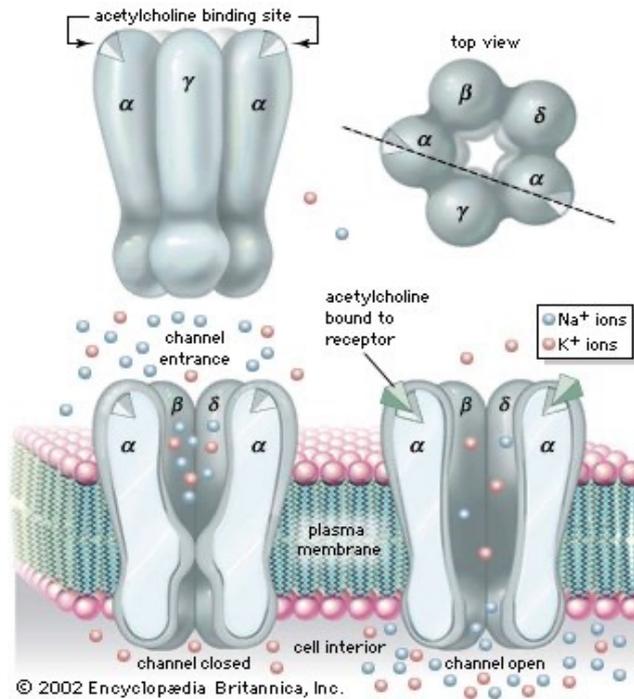
En 1921, el médico alemán Otto Loewi, realizó un descubrimiento histórico, demostrando que las fibras nerviosas liberaban sustancias en su espacio adyacente y que tenían un efecto sobre el comportamiento del corazón; mecanismo que denominó “transmisión humoral”. Posteriormente la sustancia responsable de este fenómeno fue identificada como la acetilcolina. Sin saberlo, fue el inicio de la comprensión de los mecanismos más sutiles de funcionamiento del sistema nervioso; la existencia de sinapsis y neurotransmisores⁽⁹⁾.

Este mecanismo de liberación de sustancias de diferentes tipos (neurotransmisores), en cantidades y por tiempo variable en el espacio existente entre dos células excitables (sinapsis), permite intercambiar información e influir en la organización y funcionamiento de células y órganos.

En 1934, Sir Henry Dale profundizando en estos estudios, descubrió que dichos efectos se reproducían al añadir en el medio celular el alcaloide muscarina (aislado a partir de la Amanita muscaria y otros hongos del género Inocybe y Clitocybe), que tienen un efecto prolongado (efecto muscarínico), y por el alcaloide nicotina, cuya característica funcional es que las respuestas son breves y de corta duración (efecto nicotínico)⁽¹⁰⁾ descubriendo, por tanto, que la nicotina es un agonista o emulador de la acetilcolina.

Existen dos tipos de receptores de acetilcolina o nicotínicos identificados con el acrónimo -nAChRs- (Nicotine-Acetylcholine Receptors) en el organismo de los vertebrados: los receptores nicotínicos musculares que se encuentran en la parte post sináptica de la unión neuromuscular y los receptores nicotínicos de tipo neuronal que se encuentran tanto en regiones pre como post sinápticas en el sistema nervioso central y periférico; por tanto, son receptores muy ubicuos e importantes para multitud de funciones biológicas.

Comprenden una estructura compleja con al menos 5 subunidades que forman un túnel en la membrana celular por el que se produce la entrada de iones de carga positiva (cationes) que activan la respuesta excitatoria de la célula nerviosa. Estos se encuentran predominantemente en la corteza cerebral y en estructuras del denominado sistema límbico asociado con las respuestas emocionales y de memoria de los individuos, no obstante, su dispersión por diferentes regiones del sistema nervioso central, con características y composiciones diferentes hace suponer una amplia variedad de efectos y funciones en la conducta y el organismo⁽¹⁾.



Estructura general de un Receptor Colinérgico o Nicotínico. Imagen tomada de la Enciclopedia Británica.

La nicotina, al igual que la acetilcolina, se une a los receptores colinérgicos/nicotínicos en tejidos clave como el cerebro, los ganglios autónomos y la médula suprarrenal. La dependencia parece estar mediada por receptores nicotínicos del tipo $\alpha 4 \beta 2$, dando como resultado la liberación final de dopamina, mientras que sus efectos cardiovasculares están mediados principalmente por el tipo $\alpha 3 \beta 4$, dando como resultado la liberación de catecolaminas (como la adrenalina y la dopamina), tanto a nivel local (neuronal) como sistémico (suprarrenal)⁽¹²⁾.

Además, induce efectos no neuronales mediados principalmente por receptores $\alpha 7$ homoméricos (con subunidades iguales). Estos se encuentran en células endoteliales (de los vasos sanguíneos), células inflamatorias y macrófagos (lo que le confiere un papel en el sistema inmunitario) y queratinocitos (células de la piel)⁽¹²⁾.

Una característica importante, es el hecho de que la exposición sostenida a la nicotina desensibiliza los receptores y produce el desarrollo de tolerancia, lo cual se relaciona directamente con su capacidad para producir dependencia, y se hace necesario tener esto en cuenta a la hora de estudiar los efectos tanto agudos como crónicos de la nicotina a nivel neuronal y cardiovascular⁽¹²⁾.

3.4 Toxicología

Se sabe que los efectos tanto beneficiosos como tóxicos de la nicotina, están motivados principalmente por su carácter agonista o emulador de la Acetilcolina y su acción sobre los nAChRs-, además, dependen enteramente de la dosis. Pueden ser efectos estimulantes o inclusive bloquear la transmisión nerviosa en regiones específicas. Un estado de intoxicación de tipo agudo, inducido por altas dosis, sería caracterizado por:

- Vómito
- Dolor de cabeza
- Pérdida de la conciencia
- Problemas para respirar
- Taquicardia o bradicardia

La dosis letal media (dl50) en humanos ha sido históricamente sobrevalorada, como ya demostró el Profesor Bernd Mayer en 2014⁽¹³⁾, mientras que la calculada en ratas, es de 50 mg/kg. Esto significa que extrapolado a una persona de 70 kilos su dosis letal relativa sería de 3.5 gramos. Como habíamos comentado, la dosis inhalada que se concentra en sangre es aproximadamente de 34 ng/ml que significa la millonésima parte de un gramo o la milésima parte de un miligramo, por lo que no es posible la intoxicación por inhalación y los niveles de exposición generalmente son mínimos aún en los grandes fumadores.

En 2015, Mishra et al⁽¹⁴⁾, mostraron en una amplia revisión de la evidencia, que existe información contradictoria publicada sobre toxicología de nicotina y sus efectos negativos para la salud.

Suele ocurrir que muchos estudios no separan el humo del tabaco de la nicotina o bien se realizan en animales o en células sin extrapolación correcta de dosis y cuyos resultados no son aplicables a humanos, o bien dependen del fondo genético individual y no son aplicables a nivel poblacional.

Algunos estudios en células y en roedores han reportado diferentes mecanismos de participación en el proceso de desarrollo y crecimiento de tumores cancerosos, en concreto por su posible efecto angiogénico, para individuos con genes susceptibles a metabolismos diferentes de nicotina. Igual se habla de posible interferencia en el tratamiento de este padecimiento por contrarrestar el efecto citotóxico de la quimioterapia, particularmente del cisplatino.

Sin embargo, la nicotina por sí sola, separada del humo del tabaco, tras análisis exhaustivo, no está clasificada como cancerígena por el IARC - la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer-, dependiente de la OMS. Es más, esta Institución lo niega categóricamente⁽¹⁵⁾.

“No. La nicotina es un compuesto químico común que se encuentra en las plantas de tabaco, y su efecto es hacer que el tabaco sea adictivo en lugar de causar cáncer directamente...”

Como habíamos comentado, la exposición sostenida a la nicotina desensibiliza los nAChRs y produce el

el desarrollo de tolerancia aguda. Se debe considerar la tolerancia al extrapolar sus efectos agudos para predecir los efectos crónicos⁽¹²⁾. Por ejemplo, los efectos estimulantes, cardiovasculares, etc en una persona que consume nicotina por primera vez, serán más intensos que en una persona que la ha consumido de forma crónica durante largo tiempo. En ratones, la nicotina conduce a un aumento de la angiogénesis (formación y proliferación de nuevos vasos sanguíneos) de forma aguda, mientras que la exposición crónica parece alterar, incluso detener la angiogénesis motivada por esta sustancia, que se cree está mediada por la desensibilización de los nAChRs vasculares^{(12),(14)}. Esta tolerancia podría explicar, en parte, los resultados contradictorios en la relación dosis-respuesta cardiovascular de la nicotina, que resulta ser no lineal cuando se trata con terapia de reemplazo de nicotina a los fumadores.

En el sistema cardiovascular de los fumadores se reportan efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad cardíaca, así como alteración de las características estructurales y funcionales del músculo liso vascular y las células endoteliales. En estudios en animales sometidos al humo del tabaco, se ha descrito que la activación de los nAChRs promueve ciertos cambios hemodinámicos por estimulación neuronal simpática (excitación): aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la presión arterial, aumento de la contractilidad, trabajo miocárdico, consumo de O₂(MVo₂) y vasoconstricción cutánea y coronaria. También se observa disfunción endotelial por estrés oxidativo o arritmogénesis por liberación de catecolaminas que lleva a disminución del umbral de fibrilación ventricular, aumento de la ectopia ventricular (incremento de latido o extrasístole), fibrilación auricular y otros efectos como resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación y cambios en el miocardio.

Sin embargo, al no separar los efectos de la nicotina de los del humo del tabaco, estos resultados no son de utilidad para extraer conclusiones específicas sobre los efectos de la nicotina. Por otro lado, los estudios en animales no siempre son un reflejo fiel de los efectos de una sustancia cuando son expuestos los seres humanos^{(12),(14)}.

Es frecuente ver trabajos que hacen referencia a efectos de aumento de la síntesis de glucógeno, lo que conduce a una reducción de los niveles de glucosa en sangre en ayunas, aunque también se refieren efectos contrarios de resistencia a la insulina predisponiendo al síndrome metabólico. Además, se ha mencionado que en ratas la exposición prenatal mostró efectos tóxicos en células del páncreas por lo que se le atribuye que podría representar riesgo para favorecer el desarrollo de diabetes, sin embargo, quedaría por demostrar si esta hipótesis pudiera ser aplicable al metabolismo humano^{(12),(14)}.

Para obtener información sobre los efectos de la nicotina separada del humo del tabaco, se pueden evaluar los cambios cardiovasculares en participantes de ensayos para dejar de fumar que utilizan terapia de reemplazo de nicotina (NRT) y los estudios epidemiológicos de los consumidores de productos de nicotina sin humo.

Los estudios epidemiológicos que evalúan el tabaco sueco sin humo (snus), que expone a los consumidores a la nicotina sin productos de combustión, generalmente no han encontrado un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular entre los consumidores, si bien, no estarían indicados para personas que tengan enfermedades coronarias preexistentes⁽¹²⁾.

En general, la nicotina presenta efectos cardiovasculares como el incremento de la frecuencia cardíaca referidos, entre otros, en Hanna 2006⁽¹⁶⁾ y respecto al cigarrillo electrónico en Lippi et al 2014⁽¹⁷⁾, que además añade que podría incrementar el riesgo de aterosclerosis. A pesar de estos hechos, existen varias referencias que no atribuyen aterosclerosis, ni otros efectos clínicamente graves al consumo de nicotina^{(18),(19),(20),(21),(22),(23),(24)(25),(26),(27)}. La inhalación a largo plazo de nicotina fue testada también en animales en el estudio de Waldhum et al 1996⁽²⁸⁾ y no se observaron efectos adversos en los pulmones ni desarrollo de aterosclerosis.

Mills et al 2014⁽²⁹⁾ realizaron un meta-análisis en el que se encuentra que si bien las NRT (Terapias de reemplazo de Nicotina) presentan algunos eventos cardiovasculares como ligero incremento de la frecuencia cardíaca o palpitaciones, en ningún caso se observó incremento en la incidencia de Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE) tales como infarto de miocardio, arritmia o hipertensión; datos que ya habían sido apoyados con amplias muestras por Kimmel et al 2001⁽³⁰⁾ y Greenland et al 1998⁽³¹⁾. Incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, el uso de NRTs no confirmó riesgo adicional en comparación con el grupo placebo.

En el sistema respiratorio, Beck et al⁽³²⁾ mencionan que el consumo de nicotina podría contribuir al desarrollo de enfisema de una manera dosis dependiente cuando se administra junto con el humo del tabaco, lo cual no resulta muy informativo, y un aumento de la resistencia de las vías respiratorias al provocar broncoconstricción, así como una disminución de la amplitud y ritmo más rápido y superficial del ciclo de respiración, lo cual, tampoco se ha podido extrapolar a desarrollo de patologías crónicas, ya que estas condiciones aparecen, por ejemplo, por el simple hecho de respirar o hacer ejercicio en situaciones de elevada humedad y temperatura ambiental^{(33),(34)}.

En cuanto al sistema gastrointestinal se asocia con trastornos de reflujo gastroesofágico y úlcera péptica. Igualmente, se le atribuyen efectos inmunosupresores en ratas retrasando la cicatrización por disminución de epitelización. Además, se reportan estudios que asocian su consumo con disfunción eréctil, mediante la exposición de ratas al humo del tabaco⁽¹⁴⁾.

Un hecho importante sobre las conclusiones de los estudios toxicológicos desde una perspectiva separada de la conducta de fumar, en contraste con la exposición al humo de la combustión (que implica riesgos graves claramente probados), es que desde 1999 los productos de dispensación de nicotina libre para apoyar la cesación de fumar (Terapias sustitutivas de nicotina: chicles, parches, inhaladores), son considerados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), y por las autoridades sanitarias de muchos otros países, como productos de libre acceso sin receta, también conocidos como OTC (Over The Counter), que significa que el nivel de riesgo es lo suficientemente bajo como para ser manejado por el usuario con información adecuada⁽³⁵⁾.

La nicotina que se usa en los chicles y en los parches es exactamente la misma que se usa en los productos de reducción de daños por tabaquismo (en los cigarrillos electrónicos, entre otros) y, los productos que la contienen, están dirigidos a personas que previamente eran ya fumadoras y consumidoras de nicotina. Cabe remarcar una vez más la existencia de evidencia clara y el reconocimiento por un número creciente de instituciones sanitarias y científicas de un significativo menor riesgo de los productos de nicotina sin combustión^{(36),(37),(38)}.

3.5 Potencial Terapéutico

La nicotina está tradicionalmente relacionada con las enfermedades generadas como resultado de la conducta de fumar o de la exposición al humo altamente tóxico que genera la combustión del tabaco. Sin embargo, también existen múltiples referencias sobre su potencial terapéutico. Existen estudios que demuestran efectos beneficiosos sobre los refuerzos positivo y negativo, la reducción del peso corporal, mejoras del rendimiento y protección contra la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Alzheimer, la colitis ulcerosa y la apnea del sueño^{(39),(40)}, entre otras.

Se ha demostrado que los fumadores tienen mejor desempeño mental después de fumar/recibir nicotina, reportando una mejora en el procesamiento rápido de información visual (RVIP) después de administrar nicotina vs. abstinencia. Sin embargo, no está claro si el efecto potenciador es cierto debido a la falta de grupo control de no fumadores consumidores de nicotina^{(41),(42)}.

En una revisión que incluyó 41 estudios doble ciego, controlados con placebo con no fumadores y fumadores que no experimentaron abstinencia, efectos positivos significativos de la nicotina se encontraron en seis de los nueve parámetros analizados: habilidad motora fina, tiempo de respuesta (TR) y alerta de atención agudizada, TR y atención orientada, TR y memoria de trabajo y agudización de memoria episódica⁽⁴³⁾. Según los autores, el consumo de nicotina “representa una mejora real del desempeño” ya que fue descartado que se tratara por un efecto de alivio de la abstinencia.

Sin embargo, a pesar de que puede haber efectos positivos con el uso agudo de nicotina, algunos autores han asociado el uso crónico del tabaco o la nicotina con disminución de la función cognitiva en adolescentes y adultos jóvenes^{(44),(45),(46)} que, en base a sus estudios, responden peor en varios parámetros (atención, memoria y función ejecutiva)^{(47),(48)}. No obstante, tras varias generaciones con millones de fumadores en el mundo, no se han detectado defectos neurológicos, ni deterioro de la función cognitiva a nivel poblacional. Es más, históricamente multitud de grandes referentes en todos los niveles y disciplinas del conocimiento humano han sido fumadores y, de hecho, parece ser que la nicotina presenta un efecto neuroprotector de cara a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, distintos tipos de demencia y el envejecimiento^{(49),(50)}.

En procesos patológicos, como en la Enfermedad de Alzheimer, las primeras neuronas afectadas son las colinérgicas, y de hecho los tratamientos actuales se basan en inhibidores de la acetilcolinesterasa (galantamina). En este sentido, pacientes con enfermedad de Alzheimer expuestos a nicotina mejoran su capacidad de aprendizaje verbal, la respuesta visual, la percepción y la atención^{(51),(52),(53)}.

También existe evidencia del apoyo que puede brindar la nicotina a la recuperación cognitiva cuando hay pérdida de funcionalidad derivada de daño cerebral sea traumático o por deterioro de trastornos como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, entre otras causas, debido a la amplia presencia de receptores nAChRs⁽⁵⁴⁾. Un mejor conocimiento de sus mecanismos de acción y la dinámica de su metabolismo seguramente ayudará al control e inclusive reversión de dichos trastornos⁽⁵⁵⁾.

La evidencia epidemiológica que se ha reportado respecto a las tasas de prevalencia de la enfermedad de Parkinson entre fumadores y no fumadores⁽⁵⁶⁾ ha abierto una importante línea de investigación respecto del papel que el sistema de receptores nicotínicos y el efecto de dicho compuesto tiene en la prevención y regresión del daño de las células del sistema nigroestriado directamente implicado en el padecimiento, así como su papel de facilitador de la liberación de dopamina, que no únicamente tiene efectos en la adicción, sino en el reforzamiento del funcionamiento neuronal de la zona.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, el mecanismo parece altamente prometedor. Como se ha reportado en la literatura, la idea de que la degeneración de las células colinérgicas en el cerebro parece estar relacionada con el deterioro cognitivo, llevó a Bartus et al en 1982⁽⁵⁷⁾ a la formulación de la “hipótesis colinérgica” de los trastornos geriátricos de acuerdo con lo cual la disminución de la presencia de células colinérgicas explicarían el déficit cognitivo observado en los pacientes de Alzheimer, por lo que el papel neuroprotector, reductor de la autodestrucción de las células y facilitador del sostenimiento de la respuesta de acetilcolina ha mostrado vías prometedoras.

Existen datos de que el uso de nicotina reduce los síntomas en el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)^{(58),(59)}, en la Depresión⁽⁶⁰⁾, y en desórdenes neuropsiquiátricos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, que llevan tratándose con nicotina o derivados de su mecanismo de acción más de 25 años^{(61),(62)}.

Igualmente hay trabajos relacionados con el papel de neuroestimulación que la nicotina tiene en el funcionamiento neuronal⁽⁶³⁾ y el posible efecto neuroprotector y de facilitación que esto representa en mecanismos que hoy están en etapas muy tempranas de conocimiento e investigación. La amplia variedad de subunidades de los receptores, la dispersión y conformación funcional entrañan seguramente su participación en funciones y tareas que lejos están de su comprensión y mucho menos descripción actual, en una etapa en que aún estamos empezando a comprender sobre el cerebro.

Se ha reportado en estudios preclínicos en ratones sobre efectos de la subunidad $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos, en que se estuvo administrando intermitentemente nicotina, que se redujo el deterioro de la capacidad cognitiva en la ejecución de pruebas estandarizadas en laberintos de agua que son pruebas específicas para memoria espacial en la que es determinante el papel de las células del hipocampo^{(64),(65)}. Clínicamente Haig et al en 2016 reportan haber hallado efectos similares en la memoria y atención de personas diagnosticadas con esquizofrenia⁽⁶⁶⁾.

El papel terapéutico de la nicotina es de especial relevancia en el caso de personas que sufren desórdenes de tipo psiquiátrico y son dependientes de algún tipo de sustancia, estado conocido como “patología dual”. En particular, las personas con enfermedades mentales se ven afectadas de manera desproporcionada por la alta prevalencia del tabaquismo; representan más de 200.000 de las 520.000 muertes anuales atribuibles al tabaco en los Estados Unidos y mueren en promedio 25 años antes de tiempo⁽⁶⁷⁾. Se ha demostrado, que la nicotina alivia los síntomas negativos de este tipo de enfermedades y que interrumpir el consumo de nicotina empeora dichos síntomas⁽⁶⁸⁾, motivo por el cual, este segmento de población sufre de una elevadísima prevalencia tabáquica al “automedicarse” administrándose nicotina a través de la vía más tóxica posible;

el humo del tabaco. Esto acaba desembocando en miles de muertes prematuras. El suministro de nicotina limpia, separada del humo, para este segmento de población es, por tanto, de especial y vital importancia.

Otra importante línea de investigación, es el papel inmunomodulador de las subunidades $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos nAChR y su papel antiinflamatorio y antiapoptótico (evitando la muerte celular), al incrementar la actividad conocida de la vía acetilcolinérgica como inhibidor de la liberación de citoquinas proinflamatorias como TNF, IL- 1β , y IL-6^{(69),(70)}. Incluso, en los últimos años, si bien se ha dado por hecho que fumar es un factor de riesgo en el contagio y progresión de la COVID-19, existe un acalorado debate sobre el papel de la nicotina (que no del humo) en posiblemente evitar la progresión a COVID grave al ser un potencial inhibidor del mecanismo conocido como "Tormenta de Citoquinas"^{(71),(72),(73),(74),(75)}.

Como hemos podido mostrar, a pesar de que, en la sociedad general, incluyendo la comunidad médica⁽⁷⁶⁾ y científica, la nicotina se asocia a la muerte por tabaquismo y es difícil promulgar alguna referencia a sus potenciales propiedades terapéuticas sin ser desacreditados, existe profusa investigación sobre sus efectos beneficiosos en multitud de enfermedades graves que indudablemente debemos valorar y desarrollar con el método científico, con una visión diferente, sin prejuicios, ni sesgos.

Los efectos beneficiosos y/o placenteros de la nicotina que las personas fumadoras experimentan explican la causa de la existencia de millones de fumadores en el mundo. Al igual que ocurre con la población psiquiátrica, debemos preguntarnos por qué esos millones de personas se están administrando la nicotina por la vía más tóxica posible, lo cual generará enfermedad al 50% de ellos y muchos de ellos morirán, en vez de tener la opción de consumirla separada del humo y con un potencial de daño infinitamente menor que,

3.6 Dependencia

Si bien la nicotina no es la causante de las enfermedades derivadas del tabaquismo tales como el cáncer o la EPOC, sí es responsable del desarrollo de dependencia entre sus consumidores. Antes de ingresar como tal en el concepto de dependencia de la nicotina, deberemos revisar ciertos conceptos básicos, que faciliten su comprensión.

Por ejemplo, muchas personas ven en el uso de drogas la salida a una serie de situaciones de la vida cotidiana, sin prevenir o dimensionar las consecuencias que su consumo acarrea; sin embargo, se sabe que el uso de drogas no es nada nuevo en la historia⁽⁷⁷⁾ y de hecho, recientemente se ha descubierto que el ser humano lleva consumiendo tabaco desde hace al menos 12000 años⁽⁷⁸⁾.

Una adicción acorde a la Real Academia de la Lengua Española (RAE) es la dependencia a sustancias o actividades nocivas para la salud o el equilibrio psíquico. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una enfermedad física y psicoemocional que crea una dependencia o necesidad hacia una sustancia, actividad o relación. Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas, en los que se involucran factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociales.

En palabras simples, una adicción es la necesidad o dependencia de una sustancia o una actividad, que pueden ser nocivas o transformarse en nocivas, y por las cuales el usuario siente un intenso deseo o una necesidad física, emocional, psíquica o farmacológica.

Analizando la concepción de las adicciones, desde el punto de vista fisiológico, lo que enfrenta realmente el consumidor es una dependencia, que pasa por algunas fases, las cuales son⁽⁷⁹⁾:

1. Experimentación: es el caso donde la persona, guiada por la curiosidad, se anima a probar una sustancia, pudiendo posteriormente continuar el consumo o interrumpirlo.

2. Uso: el compromiso con la sustancia es bajo. Se consume los fines de semana y en oportunidades casuales. No existe deterioro laboral, social o familiar. No presenta episodios de intoxicación. El consumidor sólo busca un cambio de sensaciones. Sin embargo, con el paso del tiempo y el consumo frecuente, las sustancias pueden generar dependencia física o psíquica progresivamente y es fácil caer en el abuso.

3. Abuso: el uso se hace regular durante casi todas las semanas y hay episodios de intoxicación. Ejemplo: en el alcohol una intoxicación es cuando ya se presenta una resaca, lagunas mentales. La sustancia va dirigiendo progresivamente la vida, se presenta deterioro académico, laboral, social y familiar. El estado de ánimo es cambiante (una vida normal y una vida adictiva y desconocida la mayor parte de veces por la familia)

4. Adicción: la relación de amigos y familiar se rompe, dificultades académicas y laborales. La búsqueda de la droga se realiza de forma compulsiva. Es difícil la abstinencia. Hay compromiso orgánico.

La adicción es un fenómeno crónico que se manifiesta por periodos de abstinencia seguidos por recaídas al consumo de un producto, la vulnerabilidad respecto a las recaídas puede permanecer por periodos largos de tiempo aun cuando se haya persistido en años de abstinencia. Esto ha sugerido la existencia de modificaciones neurobiológicas que subyacen a la adicción. No obstante, se observan enormes diferencias entre los individuos respecto de la vulnerabilidad, lo que refleja, sin duda, tanto factores genéticos como ambientales en su interacción con sustancias potencialmente adictivas que impide que progrese hacia el consumo descontrolado o compulsivo⁽⁸⁰⁾.

La exposición prolongada a una sustancia puede producir cambios fisiológicos y conductuales que contribuyen al desarrollo y consolidación de una dependencia o adicción. Algunos elementos son condicionantes progresivos de dicha situación: la tolerancia es necesaria para un aumento progresivo de la dosis de consumo para que se alcance el nivel de efecto o satisfacción.

La sensibilización hace que la respuesta al consumo sea suficientemente satisfactoria como resultado de una exposición repetida, aunque puedan existir diferencias entre los resultados para ciertos efectos en distintas circunstancias.

La dependencia se convierte en una adaptación fisiológica que permite compensar los efectos de una

Estas etapas desencadenan lo que conocemos como síndrome de abstinencia que aparece cuando se detiene la provisión de la sustancia de consumo y puede aparecer expresada en signos físicos, emocionales o afectivos⁽⁸¹⁾.

La adicción es un fenómeno complejo que, aunque se puedan identificar adaptaciones o transformaciones biológicas no tiene una explicación simple. Se han delineado varias teorías para tratar de poner cara a este fenómeno:

La teoría de la adicción por sensibilización de incentivos se mantiene vigente; según sus autores "La prominencia de incentivo o querer", es una forma de motivación generada por sistemas neuronales grandes y robustos que incluyen dopamina mesolímbica, lo que se explicaría por cambios duraderos en los sistemas de motivación en individuos con alta susceptibilidad a lo que llaman sensibilidad neuronal⁽⁸²⁾. Otras explicaciones hablan de la adicción como el resultado de una importante función de los reforzamientos negativos que derivan de la abstinencia y los sistemas antiestrés, que impulsarían a una búsqueda compulsiva por el estímulo que los elimina⁽⁸³⁾.

Desde otros puntos de vista, también se ha propuesto la importancia del aprendizaje conductual de tipo condicionado -Pavloviano- en este fenómeno, con base en la aparente capacidad de los productos de potencial adictivo para facilitar algunas formas de evocación de conductas condicionadas y propiciar adaptaciones nerviosas que se asocian a los cambios de conducta adquiridos. También se definen formas de aprendizaje anormalmente resistentes que se sugiere están por debajo de una adicción⁽⁸⁴⁾.

Estas teorías no son necesariamente excluyentes y es posible que existan diferentes modelos de adicción interviniendo diferentes factores en su consolidación tanto asociadas a los diferentes tipos de persona como a los productos que desencadenan la adicción.

Una vez generada la adicción o dependencia se presentará de algunos tipos que son⁽⁸⁵⁾:

1. Dependencia Psicológica.- Estado provocado por una sustancia que se experimenta como placentero, asociado a un impulso que lleva al individuo a tomarlo, periódica o continuamente, para experimentar el placer o evitar el malestar.

2. Dependencia Física.- Estado de adaptación que se manifiesta por la aparición, en diversos grados, de trastornos físicos cuando se interrumpe el consumo de la droga.

3. Síndrome de Abstinencia.- Conjunto de síntomas y signos de naturaleza psíquica y física que emergen después de la interrupción del consumo y que son característicos para cada tipo de droga.

4. Tolerancia Metabólica.- Determinada por la capacidad del hígado para eliminar una droga. En relación al alcohol, está calculada en una onza (30 ml) por hora: esta tolerancia se incrementa gradualmente pudiendo el individuo consumir cantidades que superan la dosis letal para sujetos no consumidores.

5. Tolerancia Farmacodinámica.- Se desarrolla a nivel cerebral y se manifiesta a través de una necesidad creciente de consumir mayores dosis para obtener los mismos efectos.

6. Tolerancia Cruzada.- Cuando la tolerancia a una droga produce también tolerancia a otra del mismo tipo, a veces de otra conexas; por ejemplo, la heroína produce tolerancia cruzada a la morfina y viceversa; el consumo intenso de bebidas alcohólicas produce tolerancia cruzada a los fármacos del tipo barbitúrico.

7. Neuroadaptación.- Complejo proceso de adaptación neuronal a la presencia de una droga, es decir, sensibilización producida a nivel de las sinapsis en donde se comprometen los mecanismos de neurotransmisión. La sensibilización parece ser un proceso irreversible. Estos aspectos son intensamente investigados en la actualidad. Se intenta utilizar el concepto de neuroadaptación y sus correlatos clínicos en reemplazo de los tradicionales conceptos de dependencia psicológica y física. Se produce la supersensibilidad de la membrana postsináptica.

Existen sustancias “socialmente” aceptadas, por las cuales el individuo puede generar una dependencia o adicción como es el caso del alcohol y del tabaco. La dependencia o adicción al consumo de tabaco se basa en la nicotina, sin embargo, también hay evidencia de que multitud de sustancias presentes en el humo del tabaco y distintas a la nicotina, tales como los Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOs típicamente utilizados como medicamentos antidepresivos), entre otros, pueden actuar como potentes reforzadores de la adicción⁽⁸⁶⁾ provocando que ésta adicción al tabaco, sea mucho más que la sola dependencia de la nicotina.

Peter Killen, Profesor emérito de la Universidad Estatal de Arizona, ya en 2009, ponía en duda el sobreestimado poder adictivo de la nicotina separada del humo en los siguientes términos⁽⁸⁷⁾:

“Lo que provoca el poder tremendamente adictivo de los cigarrillos es el cóctel de drogas que acompañan a la nicotina y no la nicotina en sí... la adicción en masa a los cigarrillos y el conocimiento público de letalidad del tabaco crea una paradoja. No hay una respuesta suficiente sobre las causas de esta poderosa adicción. Durante años, los investigadores han sostenido que la nicotina es la causa de la adicción al tabaco. Sin embargo, la nueva evidencia sugiere lo contrario. La nicotina en sí no es muy gratificante. Usted puede ir a cualquier farmacia y comprar chicles, parches e inhaladores, sin embargo, no observará casos de sobredosis por estos productos con Nicotina. Los estudios han demostrado que ninguna de las terapias de reemplazo de nicotina – chicles, inhaladores, parches – son adictivos. La Nicotina no es lo suficientemente adictiva. Entonces, ¿qué está pasando? La causa de la adicción es la liberación de Inhibidores de la Monoaminoxidasa o IMAO, añadidos junto con la nicotina en los cigarrillos. No todo el mundo sabe que la nicotina no es tan adictiva. Esto afecta negativamente tanto a la investigación como a la opinión pública.”

La Monoaminoxidasa es una enzima encargada de limpiar o procesar los neurotransmisores y otras sustancias de las sinapsis neuronales. Los IMAOs, al evitar que la nicotina y los neurotransmisores generados por su acción (dopamina) desaparezcan de las sinapsis neuronales, provocan un bucle de retroalimentación positivo que va aumentando cada vez más la nueva expresión de receptores de acetilcolina y dopamina provocando la adicción. Brennan et al 2013 demostraron en un ensayo de adicción en ratas, que el poder adictivo del tabaco es muy superior al de la nicotina administrada de forma independiente⁽⁸⁸⁾. A pesar de

estas evidencias, todavía existe debate y falta investigación sobre la intervención y alcance de los IMAOS y otras sustancias del humo en el proceso de adicción.

Existen además estudios que sugieren un origen genético en la adicción a la nicotina, siendo múltiples los genes involucrados. Si bien los estudios realizados hasta el momento no son definitivos, existen genes relacionados con la neurotransmisión de dopamina y serotonina, y otros vinculados con el metabolismo de la nicotina. Un metaanálisis, permitió demostrar la influencia de factores genéticos, el comportamiento familiar y los factores individuales en fumadores regulares, representando el 56%, 24% y el 20% respectivamente. Entre los factores biológicos y ambientales que influyen, están la baja tolerancia a la frustración, la falta de autocontrol, la influencia del comportamiento familiar y de los pares⁽⁸⁹⁾.

Todos los productos con potencial adictivo, sea sustancia (alimento, bebida, sustancias psicoactivas consumidas por distintas vías) o conducta (sexo, juego, compras, videojuegos, redes sociales, ejercicio físico), son reforzadores o satisfactores, por lo que las actitudes y conductas para obtenerlos se convierten en actos repetitivos. Los diferentes tipos tienen orígenes en sitios diferentes del cerebro, sin embargo, existe un mecanismo común de activación y obtención de la satisfacción correspondiente con el circuito de neuronas dopaminérgicas meso-cortico-límbico que se origina en el área denominada tegmental ventral del sistema nervioso central. La liberación y aumento de los niveles de dopamina en la región del núcleo accumbens es de particular relevancia para la obtención del reforzamiento. Estos núcleos se han identificado como una especie de interfase entre las regiones cortical y límbica que tiene un papel determinante para la ejecución de conductas de carga motivacional⁽⁹⁰⁾.

El caso de la dependencia y/o adicción a la nicotina se ha estimado que aproximadamente 10-30% de las personas que entran en contacto con productos de tabaco desarrollan adicción, y el 80% de los que realizan intentos de cesación regresan a fumar en el transcurso de un año. Sólo el 5% de las personas que intenta dejar de fumar sin ayuda lo consiguen y se cree que, en estos casos, el fondo genético, especialmente los genes implicados en el metabolismo de la nicotina, tienen una influencia importante. El síndrome de abstinencia del tabaco se ha caracterizado por manifestaciones de ansiedad, irritabilidad, inquietud, insatisfacción e incremento del apetito acompañado por ansiedad por fumar. Las terapias de reemplazo de nicotina como goma de mascar o parches o por el uso de medicamentos psicotrópicos ayudan a algunos de estos pacientes en los periodos críticos de vulnerabilidad, sin embargo, el porcentaje de éxito es aún francamente mejorable y la búsqueda de novedosas alternativas de tratamiento se están y se deberán de seguir investigando⁽⁸¹⁾.

La explicación de los mecanismos de acción en el cerebro es muy compleja, debido a la variabilidad y amplia distribución de receptores nicotínicos en el sistema nervioso central y por la existencia de hasta doce subunidades diferentes que aparecen en la conformación de los receptores nicotínicos. Muchas de estas subunidades se ha descrito que tienen capacidad para activar los sistemas dopamínicos y tienen una extensa distribución en el área ventral tegmental del cerebro, identificada como de alta importancia. Asimismo, se ha demostrado la relación entre estos sistemas nicotínicos cerebrales y el incremento en la liberación de factor neurotrófico cerebral también relacionado con el circuito relacionado con la recompensa. Estas condiciones han llevado a pensar que el sistema de acetilcolina, junto con los sistemas endógenos opioide y cannabinoide forman circuitos redundantes de recompensa⁽⁸¹⁾.

Para aquellas personas que han decidido dejar de fumar las opciones disponibles proporcionadas por los sistemas sanitarios se centran en Terapias Sustitutivas de Nicotina (chicles, parches, inhaladores), medicamentos ansiolíticos y antidepresivos como el Bupropion y la Vareniclina (ampliamente puestos a cuestión por sus efectos secundarios)⁽⁹¹⁾ y terapia conductual. A pesar de ello, las tasas de fumadores están lejos de descender de manera satisfactoria en la mayoría de los países y la OMS calcula que 1000 millones de personas morirán a causa del tabaquismo en este siglo.

En la actualidad los dispositivos electrónicos liberadores de nicotina se comienzan a contemplar por varios países como una herramienta útil en el tratamiento de la deshabituación tabáquica; por ejemplo, Reino Unido anunció el pasado 29 de octubre de 2021 que este país será el primero en recetar cigarrillos electrónicos con licencia médica para dejar de fumar en su Sistema Nacional de Salud^{(92),(93)}. Desde hace ya algunos años el sistema de salud pública británico lo recomienda y la tasa de fumadores en Reino Unido ha disminuido de manera histórica⁽⁹⁴⁾. Los mismos pasos están siguiendo Nueva Zelanda⁽⁹⁵⁾, Francia⁽⁹⁶⁾ y otros países. En cambio, tanto la OMS como los organismos del Control del Tabaco de muchos otros países han declarado una guerra abierta contra estos dispositivos⁽⁹⁷⁾.

La peculiaridad de estos dispositivos como herramienta para dejar de fumar es que combaten dos pilares muy importantes de la dependencia a la nicotina y al hábito de fumar. Tratan por un lado la dependencia física (generada por la necesidad de nicotina) ya que pueden administrar dosis variables, medibles y controlables, que pueden ser descendentes y llevar al fumador incluso al abandono de dicha sustancia. Por otro lado, hacen frente a la dependencia psicológica, ya que en buena medida sustituyen el ritual del fumador y el placer tan importante para éste, ayudando a mantener los signos que acompañan la conducta aprendida. Todo ello se suma al hecho de la ausencia de tabaco y de combustión, lo que les confiere un potencial de daño varios órdenes de magnitud menor en comparación con el humo del tabaco. En el próximo capítulo abordaremos la evidencia científica completa existente sobre ellos.

3.7 ¿Es la dependencia de la nicotina un problema?

Los productos de Reducción de daños por Tabaquismo (cigarrillos electrónicos, tabaco calentado, productos de uso oral u otros) han entrado con fuerza en el debate sobre el Tabaco en la última década. La evidencia científica muestra que tales productos conllevan riesgos para la salud más que sustancialmente menores que el tabaco tradicional, al eliminar el humo de la ecuación.

Es importante considerar profundamente el tema de la dependencia o “adicción” a la nicotina porque, en ausencia de cualquier evidencia de que estos productos conllevan grandes riesgos para la salud en comparación con fumar, tanto para quienes los usan, como para los espectadores, una de las mayores preocupaciones sobre estos productos por parte del Control del Tabaco es su capacidad de generar adicción, especialmente entre los jóvenes.

Dependencia y/o adicción son conceptos mal definidos que pueden aplicarse a muchas sustancias y

actividades; toda la gama de drogas psicoactivas, tanto legales como ilegales, juegos de azar, compras, sexo, comer, redes sociales, jugar a videojuegos y un largo etc. Cuando se considera que estas conductas están fuera de control y afectando negativamente a otras áreas de la vida, se clasifican por la profesión médica como condiciones psiquiátricas. Sin embargo, desde el sentido común y en el mundo real, hay una clara diferencia entre inyectar heroína y jugar a videojuegos.

La pregunta sigue siendo: ¿qué es “adicción”? Desde un punto de vista neurobiológico, como hemos explicado, la nicotina es un fármaco estimulante leve que se une a ciertos receptores en el cerebro como una llave que encaja en una cerradura. Una vez encajada, la nicotina estimula la liberación de dopamina que produce una sensación de placer, recompensando y reforzando conductas concretas.

En pocas palabras, la dopamina es responsable no sólo del placer que las personas obtienen de la intoxicación, sino también de la satisfacción sexual y la satisfacción de comer, sin las cuales la especie humana se extinguiría.

En base a esto, tiene que haber una interacción sustancia / cerebro para comenzar el proceso, y cuanto más rápido llega la sustancia al cerebro a través del flujo sanguíneo, más fuertes son las sensaciones. Inyectar sería la ruta más rápida, seguida muy de cerca por fumar/inhalar, esnifar y la ruta más lenta sería el uso oral o transdérmico. Esto explica por qué muchos usuarios de parches y chicles encuentran la experiencia insatisfactoria puesto que la nicotina ingerida de esta manera tarda más en llegar al cerebro que fumándola⁽⁹⁸⁾.

Pero como señala el Real Colegio de Médicos de Reino Unido⁽³⁶⁾, las recompensas y el refuerzo de fumar no tratan sólo de la interacción específica droga / cerebro, aunque, por supuesto, el cerebro tiene un papel que desempeñar en todas nuestras experiencias: *“El emparejamiento gratificación / estímulo sensorial ambiental específico (por ejemplo, el olor a tabaco o la vista de un paquete de cigarrillos ...) da como resultado que estos estímulos también adquieran propiedades de refuerzo”*.

Esto también implicaría ciertos rituales como el primer cigarrillo de la mañana, fumar con una bebida o una comida específicas, o incluso el cigarrillo postcoital, que se ha utilizado como símbolo sugerente en películas y TV para indicar que ese sexo había tenido lugar incluso si no se mostraba.

Por lo tanto, desde este punto de vista, la nicotina es “adictiva”; los fumadores dicen que anhelan los cigarrillos y cuando tienen “síntomas de abstinencia”, se sienten agitados e irritables y encuentran difícil concentrarse si se les acaba el tabaco.

Influida fuertemente por el enfoque de distintas autoridades sanitarias, políticas e industrias, la adicción es vista en la sociedad como un síndrome biológico científicamente irreductible, una enfermedad causada por el secuestro del cerebro.

Sin embargo, si contrastamos con los criterios para diagnosticar un “trastorno por uso de sustancias” como se establece en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el texto estándar de referencia

de la Asociación Americana de Psiquiatría⁽⁹⁹⁾ sobre los efectos, síntomas, y características de diagnóstico de cada enfermedad mental reconocida, incluida la adicción, encontramos que la nicotina se queda corta en varios aspectos.

Algunos de los criterios para definir el trastorno por uso de tabaco, consumir la sustancia en cantidades mayores, gastar mucho tiempo obteniendo, usando o recuperándose del uso de la sustancia, afectando irremediablemente al rendimiento laboral o escolar, al desempeño en el hogar, continuar consumiendo, incluso cuando causa problemas en las relaciones, renunciando a actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes debido a la necesidad de usar la sustancia, etc. Todo esto, si bien les ocurre a algunas personas, no ocurre en general y a nivel poblacional con la nicotina. Las personas fumadoras, en condiciones normales, son integrantes útiles, productivos e incluso exitosos de la sociedad.

En los círculos médicos de EE. UU., la palabra “adicción” se asocia originalmente con las consecuencias del consumo de heroína y, como tal, se cargó con todo tipo de imágenes viscerales que muestran los peores resultados del uso crónico de drogas inyectables. Impulsada por las películas y la televisión, en la mente del público, la palabra evoca una vida en caos y ruina, donde la droga lo consume todo, donde la familia y amigos, escuela, universidad o trabajo, todo en la vida de la persona, se coloca en segundo plano detrás de asegurar la próxima dosis y que también puede implicar actividad criminal.

Todo esto produce una oleada de discriminación y prejuicio contra los usuarios de drogas, discusión necesaria, pero que está más allá del alcance de este capítulo. Por otro lado, mirando qué sucede en el mundo real, ¿esta imagen creada y preconcebida de miseria y desesperación se correlaciona con la persona que es “adicta” a la nicotina? Como la literatura clínica confirma, si no hay efectos significativos a corto o largo plazo por el uso de nicotina, y si sacamos el humo de la ecuación y, por tanto, los daños, cambiando el sistema de entrega de la nicotina, la pregunta un tanto herética se convierte en ¿cuál es el problema con ser “adicto” a la nicotina? En este contexto específico, ¿deberíamos hablar sobre “adicción” en términos absolutos?

En ausencia de daño clínico o social grave, ¿no es sólo un hábito placentero como tantos otros hay en la sociedad? En cuyo caso, el concepto de “adicción” pasa a convertirse más en una construcción moral o ideológica que en una preocupación por la salud con base clínica.

Cabe analizar este hecho profundamente; especialmente, desde que la OMS y los organismos de Control del Tabaco han pasado en la última década de declarar la guerra al tabaco, a declarársela a la nicotina y, por extensión, a sus consumidores. Es cada vez más patente que la imagen que ha creado el Control del Tabaco de las personas fumadoras durante décadas y, ahora de los vapeadores u otros consumidores de nicotina, ha llevado a su estigmatización separándolas cada vez más de la sociedad (recordemos que el tabaco es legal y está ampliamente a disposición del consumidor), llegando hasta el punto en que incluso se les niega la asistencia sanitaria, y se les culpa de no dejar de fumar (asumiendo que matarse lentamente es decisión suya). La concepción de las personas fumadoras como pecadores que deben sufrir penitencia se ha instaurado cuidadosamente en el imaginario colectivo, justificándola en el daño que se hacen a sí mismos y a otros “por decisión propia”. Debemos preguntarnos cómo hemos llegado a esto.

Todos aplaudimos las medidas que protegen a los fumadores pasivos y medidas como la prohibición de fumar en espacios públicos cerrados están justificadas y basadas completamente en la evidencia (no así la prohibición de fumar, y mucho menos de vapear, en espacios abiertos). Pero se pueden aplicar estas medidas de protección sin sobrepasar los límites morales, lanzando constantemente mensajes de criminalización y segregación de los consumidores de nicotina que están completamente injustificados.

La ciencia ha demostrado ampliamente, hecho que expondremos en profundidad en el siguiente capítulo, que al eliminar el humo de la ecuación, la Reducción de Daños es casi total (95-99% según el RCP), tanto para el usuario, como para los espectadores. Sólo queda entonces la dependencia de la nicotina, cuyos efectos fisiológicos, no van mucho más allá de los efectos de la cafeína. El mundo amanece todos los días con una taza de café y no existen organizaciones del Control del Café. ¿Está entonces justificado el tratamiento que muchas Autoridades Mundiales de Salud están dando a los consumidores de productos de nicotina más seguros?

Pondremos un ejemplo actual; recientemente, los titulares de prensa de todo el mundo han amanecido con terroríficas afirmaciones del tipo *“El humo del tabaco y el vapor de los cigarrillos electrónicos pueden contagiar el virus de la COVID-19 hasta a 8 metros de distancia”*.

Sin embargo, no hay evidencia científica alguna, de que el flujo de aire expelido por fumar o vapear transmita más partículas virales que el simple hecho de hablar o cantar (actividades que demostradamente emiten más aerosoles, y además invisibles, debido a la vibración de las cuerdas vocales)^{(100),(101),(102)}. Es más, no hay estudio científico alguno que analice si el virus es capaz de sobrevivir entre las múltiples sustancias tóxicas del humo, o entre la nube de propilenglicol (un potente viricida utilizado desde los años 40 para desinfectar la atmósfera de orfanatos y cuarteles) que emiten los vapeadores.

A pesar de la ausencia total de evidencia científica, ya existen movimientos regulatorios en varios países para prohibir fumar o vapear en espacios abiertos, incluso directamente en la calle. Ahora el público tiene miedo de personas fumadoras y vapeadoras asumiendo la idea preconcebida de que estas personas son una suerte de íncubo de la peste viral, separándolas y siendo señaladas una vez más por la sociedad.

Las implicaciones y consecuencias de estos hechos van mucho más allá del simple, o no tan simple, *“no quiero respirar tu humo”*, especialmente cuando nos referimos a los vapeadores, habiendo sido ampliamente demostrado, como expondremos en el próximo capítulo, que no existe el veador pasivo. Reiteramos, que las medidas para proteger a las personas del humo del tabaco son necesarias, bienvenidas... y perfectamente aplicables sin la necesidad estigmatizar a ningún colectivo. Estamos hablando de un tratamiento profundamente inadecuado de los Derechos Humanos en los mensajes que se lanzan al público, que han sido instaurados y que toda la sociedad ha interiorizado, juzgado y sentenciado sobre el comportamiento, tratamiento y vivencia de las personas consumidoras de nicotina. Invitamos a todo lector de este capítulo a meditar profundamente sobre este hecho.

Resumen y puntos clave

1.- La Nicotina es un metabolito secundario natural de numerosas plantas (tabaco, tomates, berenjenas, pimientos, patatas, coliflor y té negro principalmente). Se trata de un alcaloide al igual que otros tan importantes como la cafeína, la atropina o la morfina.

2.- Cerca del 25% de la nicotina inhalada entra en la circulación arterial para llegar al cerebro en 15 segundos aproximadamente, ejerciendo su acción psicoactiva. La dosis letal de la Nicotina para un sujeto de 70kg es de 3.5 gr. La dosis inhalada es la milésima parte de un miligramo, por lo que la intoxicación letal por inhalación no es posible.

3.- Estudios in vitro y en roedores, hablan de un potencial efecto angiogénico que favorecería el crecimiento (que no la creación) de tumores. Este proceso no se ha demostrado en humanos y la nicotina, por sí sola, separada del humo del tabaco, tras análisis exhaustivo, no está clasificada como cancerígena por el IARC - la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, dependiente de la OMS. Es más, esta Institución lo niega categóricamente.

4.- Existe información contradictoria publicada sobre toxicología de nicotina y sus efectos negativos para la salud. Suele ocurrir que muchos estudios no separan el humo del tabaco de la nicotina o bien se realizan en animales o en células sin extrapolación correcta de dosis y cuyos resultados no son aplicables a humanos, o bien dependen del fondo genético individual y no son aplicables a nivel poblacional. La relación dosis-respuesta marca la diferencia entre efectos farmacológicos benéficos y toxicidad, como en todos los productos que presentan actividad farmacológica.

5.- Para obtener información sobre los efectos de la nicotina separada del humo del tabaco, se deben evaluar los efectos en participantes de ensayos sobre terapia de reemplazo de nicotina (NRT) y los estudios epidemiológicos de los consumidores de productos de nicotina sin humo.

6.- En general, la nicotina presenta efectos cardiovasculares de tipo agudo como ligeros incrementos de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y palpitaciones. Los estudios epidemiológicos que evalúan el tabaco sueco sin humo, generalmente no han encontrado un mayor riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular entre los consumidores, si bien, no estarían indicados para personas que tengan enfermedades coronarias preexistentes. En el caso de las NRT, si bien presentan estos efectos cardiovasculares ligeros, en ningún caso se observó incremento en la incidencia de Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores tales como infarto de miocardio, arritmia o hipertensión crónica; datos que han sido apoyados con amplias muestras, incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, donde se vio que las NRT no conferían un riesgo adicional.

7.- Prueba de ello, es que las NRT son consideradas por la FDA y muchos otros países como productos de libre acceso OTC que significa que el nivel de riesgo es de los que puede ser manejado por el usuario con información adecuada.

8.- La nicotina está tradicionalmente relacionada con las enfermedades generadas como resultado de la conducta de fumar. Sin embargo, también existen múltiples referencias sobre su papel neuroprotector y potencial terapéutico sobre la reducción del peso corporal, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Alzheimer, la colitis ulcerosa, la apnea del sueño, el TDAH, las demencias, el envejecimiento, la depresión y la esquizofrenia, entre otros.

9.- Un suministro de nicotina limpio y separado del humo es de especial importancia en la población psiquiátrica. Las personas con enfermedades mentales, buscan los efectos terapéuticos de la nicotina, pero al consumirla por la vía más tóxica posible, se ven afectadas de manera desproporcionada por la alta prevalencia de enfermedad tabáquica. Representan más de 200.000 de las 520.000 muertes anuales atribuibles al tabaco en los Estados Unidos y mueren en promedio 25 años antes de tiempo.

10.- La nicotina tiene también un papel inmunomodulador actuando como antiinflamatorio e inhibidor de la liberación de varias citoquinas proinflamatorias.

11.- La nicotina, produce tolerancia, dependencia y su supresión súbita provoca síndrome de abstinencia. Se ha comprobado que la capacidad de la nicotina para provocar adicción disminuye cuando se separa del humo del tabaco.

12.- Los dispositivos electrónicos dispensadores de nicotina han logrado en los últimos años descensos históricos en las tasas de tabaquismo en países como Reino Unido, Nueva Zelanda y Francia, entre otros.

13.- Cabe meditar profundamente si se puede clasificar a los consumidores de nicotina como "adictos" y repensar en base a criterios de Derechos Humanos el alcance de la estigmatización a la que se está sometiendo a los consumidores de nicotina.

Mitos de la nicotina

1. La nicotina es la causante de las enfermedades que provoca el tabaco. Falso. Son los miles de compuestos tóxicos presentes en el humo generado por la combustión del tabaco lo que provoca enfermedad.

2. La nicotina provoca cáncer. Falso. La nicotina por sí sola, separada del humo del tabaco, no está clasificada como cancerígena por el IARC - la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer.

3. Una sola gota de nicotina puede matar porque es tan tóxica que se utiliza como pesticida. Falso. Muchas sustancias en concentraciones excesivas pueden matar y a las concentraciones correctas pueden ser terapéuticas. Es siempre la dosis la que hace al veneno.

4. La nicotina es más adictiva que la heroína y la cocaína. Falso. El grado de dependencia o adicción a la nicotina, al tabaco o a cualquier otra sustancia, depende de múltiples variables genéticas, psicosociales, ambientales, económicas, etc. A muchas personas les puede suponer mucho más esfuerzo dejar de fumar que de consumir heroína, pero a otras muchas no.

5. La nicotina es veneno para el cerebro de los adolescentes. Falso. Esta afirmación se basa principalmente en estudios en ratones, sin embargo, tras generaciones con millones de fumadores iniciando el consumo de tabaco en la adolescencia, no se han detectado deficiencias neurológicas múltiples a nivel poblacional. Es más, muchos referentes de la sociedad tales como Albert Einstein, Freud, Bertrand Russell, entre muchos otros, han sido históricamente grandes fumadores.

Cualquier afirmación, por mucho que nos guste y por muy sensacionalista que sea, debe basarse siempre en evidencia científica sólida.

Bibliografía

- 1.- Avalos G A, Peérez-Urria C E.,Metabolismo Secundario de las plantas. Facultad de Biología. Universidad Complutense. Madrid. ISSN-1989-3620
- 2.- Productos Naturales: Metabolitos Secundarios y Aceites Esenciales. Fundación Universitaria Agraria de Colombia. Bogotá D.C. Colombia. 2018
- 3.- Benowitz N, Janne H, Peyton J. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. IJCAI Int Jt Conf Artif Intell. 2009;(192):2814–9.
- 4.- Pastor V, Vázquez P, Corapi E, Bernabeu R. La adicción a la nicotina: vulnerabilidad, epigénesis y modelos animales de estudio. Rev Argent Cienc Comport. 2013;5(2):61–73.
- 5.- Pictet A, Rotschy A. Synthese des Nicotins - Berichte der deutschen chemischen. Chem Plus Chem. 1904;37(2):12162.
- 6.- Zhang X, Dazai J, Henkelman RM. Bemerkenswerth ist noch, dass sich das aus 1- (N-) Methylindol und Phtalsiiureanhydrid durch Wasseraustritt gewonnene isomere Phta- lylmethylindol, C₂₆H₉₀N₂ O₂, wesentlich anders verhalt. Es krystalli- sirt in farblosen Prismen. 2008;43(m):2008.
- 7.- PubChem. Nicotine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/89594>
- 8.- Bulletin T. Republished: Nicotine and health. Bmj. 2014;349(nov26 9):2014.7.0264rep-2014.7.0264rep
- 9.- Claessens M., Los Descubrimientos Científicos Contemporaneos. Gedisa. España. 1989.
- 10.-Criado M., El Receptor Nicotínico de la Acetilcolina. Universidad Miguel Hernández-CSIC. España. 2011.
- 11.-Flores S ME., Segura T JE., Estructura y función de los receptores de acetilcolina de tipo muscarinico y nicotinico. Artículo de revisión. Rev. Mex. Neuroci. 2005; 6(4): 315-326.
- 12.- Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Nat Rev Cardiol. 2017;14(8):447-456. doi:10.1038/nrcardio.2017.36
- 13.- Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. Arch Toxicol. 2014;88(1):5-7. doi:10.1007/s00204-013-1127-0
- 14.-Mishra A. et AL., Efectos nocivos de la nicotina. Indian J Med Paediatr Oncol.2015; 36: 24-31.
- 15.- Does Nicotine Cause Cancer? IARC
- 16.- Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. J Cardiovasc Pharmacol. 2006 Mar;47(3):348-58. doi: 10.1097/01.fjc.0000205984.13395.9e. PMID: 16633075.
- 17.- Lippi G, Favaloro EJ, Meschi T, Mattiuzzi C, Borghi L, Cervellin G. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. Semin Thromb Hemost. 2014 Feb;40(1):60-5. doi: 10.1055/s-0033-1363468. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24343348.
- 18.- Konstantinos E. Farsalinos, Giorgio Romagna, Jacques Le Houezec. Comment on E-Cigarettes and Cardiovascular Risk: Beyond Science and Mysticism. Semin Thromb Hemost 2014; 40(04): 517-518 DOI: 10.1055/s-0034-1375702
- 19.- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol. 2004 May 19;43(10):1731-7. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.047. PMID: 15145091.
- 20.- Zevin S, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. Clin Pharmacol Ther. 1998 Jul;64(1):87-95. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90026-1. PMID: 9695723.
- 21.- Nitenberg A, Antony I. Effects of nicotine gum on coronary vasomotor responses during sympathetic stimulation in patients with coronary artery stenosis. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Nov;34(5):694-9. doi: 10.1097/00005344-199911000-00011. PMID: 10547086.

- [22.-](#) Lúdvíksdóttir D, Blöndal T, Franzon M, Gudmundsson TV, Säwe U. Effects of nicotine nasal spray on atherogenic and thrombogenic factors during smoking cessation. *J Intern Med.* 1999 Jul;246(1):61-6. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00506.x. PMID: 10447226.
- [23.-](#) Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control.* 2005 Dec;14(6):416-21. doi: 10.1136/tc.2005.011387. PMID: 16319366; PMCID: PMC1748112.
- [24.-](#) Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, Nides MA, Kiley JP. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. *Lung Health Study Research Group. Chest.* 1996 Feb;109(2):438-45. doi: 10.1378/chest.109.2.438. PMID: 8620719.
- [25.-](#) Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf.* 1998 Apr;18(4):297-308. doi: 10.2165/00002018-199818040-00005. PMID: 9565740.
- [26.-](#) Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2012 Oct 1;110(7):968-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.05.028. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22727182.
- [27.-](#) Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Jun;29(7):1422-31. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00079-x. PMID: 9180099.
- [28.-](#) Waldum HL, Nilsen OG, Nilsen T, Rørvik H, Syversen V, Sanvik AK, Haugen OA, Torp SH, Brenna E. Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sci.* 1996;58(16):1339-46. doi: 10.1016/0024-3205(96)00100-2. PMID: 8614291.
- [29.-](#) Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation.* 2014 Jan 7;129(1):28-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24323793; PMCID: PMC4258065.
- [30.-](#) Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, Jaskowiak J, Carson JL, Strom BL. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in a general population. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr;37(5):1297-302. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01124-x. PMID: 11300438.
- [31.-](#) Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf.* 1998 Apr;18(4):297-308. doi: 10.2165/00002018-199818040-00005. PMID: 9565740.
- [32.-](#) Beck ER, Taylor RF, Lee LY, Frazier DT. Bronchoconstriction and apnea induced by cigarette smoke: nicotine dose dependence. *Lung.* 1986;164(5):293-301. doi: 10.1007/BF02713653. PMID: 3097432.
- [33.-](#) Hayes D Jr, Collins PB, Khosravi M, Lin RL, Lee LY. Bronchoconstriction triggered by breathing hot humid air in patients with asthma: role of cholinergic reflex. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1190-1196. doi:10.1164/rccm.201201-0088OC
- [34.-](#) Mohammadizadeh, Ma, Mohsen Ghanbarzadeh and Abdolhamid Habibi. "Effect of Temperature, Relative Humidity and Physical Activity on Bronchospasm Responses in Adolescent Athlete Males." *World Journal of Sport Sciences* 6 (4): 417-424, 2012 ISSN 2078-4724 (2012).
- [35.-](#) FDA. Comunicado 5 de Abril de 2016. Now Available Without a Prescription. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/now-available-without-prescription>
- [36.-](#) Royal College of Physicians. Nicotine without smoke Tobacco harm reduction A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. April 2016.
- [37.-](#) Santé Publique France. République Française. Tabac Info Service. Bienvenido a una vida sin tabaco. Yo elijo el vaporizador. 17 Noviembre 2020.
- [38.-](#) New Zealand Ministry of Health. Vaping Facts Campaign.

- [39.-](#) Jarvik ME. Beneficial effects of nicotine. *Br J Addict.* 1991 May;86(5):571-5. doi: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01810.x. PMID: 1859921.
- [40.-](#) Birtwistle J, Hall K. Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases? *Br J Nurs.* 1996 Oct 24-Nov 13;5(19):1195-202. doi: 10.12968/bjon.1996.5.19.1195. PMID: 9006184.
- [41.-](#) Wesnes K, Warburton DM. Smoking, nicotine and human performance. *Pharmacol Ther.* 1983;21(2):189-208. doi: 10.1016/0163-7258(83)90072-4. PMID: 6353441.
- [42.-](#) Jansari AS, Froggatt D, Edginton T, Dawkins L. Investigating the impact of nicotine on executive functions using a novel virtual reality assessment. *Addiction.* 2013 May;108(5):977-84. doi: 10.1111/add.12082. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23216905.
- [43.-](#) Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Jul;210(4):453-69. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20414766; PMCID: PMC3151730.
- [44.-](#) Kalmijn S, van Boxtel MP, Verschuren MW, Jolles J, Launer LJ. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. *Am J Epidemiol.* 2002 Nov 15;156(10):936-44. doi: 10.1093/aje/kwf135. PMID: 12419766.
- [45.-](#) Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. PMID: 20669512.
- [46.-](#) Goriounova NA, Mansvelter HD. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a012120. Published 2012 Dec 1. doi:10.1101/cshperspect.a012120
- [47.-](#) Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ. Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Oct;7(10):3760-91. doi: 10.3390/ijerph7103760. Epub 2010 Oct 21. PMID: 21139859; PMCID: PMC2996190.
- [48.-](#) Conti AA, McLean L, Tolomeo S, Steele JD, Baldacchino A. Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jan;96:143-154. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.017. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502351.
- [49.-](#) Picciotto MR, Zoli M. Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol.* 2002 Dec;53(4):641-55. doi: 10.1002/neu.10102. PMID: 12436427.
- [50.-](#) K. N. Murray & N. Abeles (2002) Nicotine's effect on neural and cognitive functioning in an aging population, *Aging & Mental Health*, 6:2, 129-138, DOI: 10.1080/13607860220126808
- [51.-](#) Bertrand D, Terry AV Jr. The wonderland of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol.* 2018 May;151:214-225. doi: 10.1016/j.bcp.2017.12.008. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29248596.
- [52.-](#) Jones GM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA. Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;108(4):485-94. doi: 10.1007/BF02247426. PMID: 1410164.
- [53.-](#) Sahakian B, Jones G, Levy R, Gray J, Warburton D. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry.* 1989 Jun;154:797-800. doi: 10.1192/bjp.154.6.797. PMID: 2597885.
- [54.-](#) Koskela, M., Beack, S., Vöikar, V., Richie, C. T., Domanskyi, A., Harvey, B. K., et al. (2017). Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiology*, 97(Pt B), 189–200.aging, disease, and stress. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3, 7–11.

- [55.-](#) Kumar, A. (2011). Long-term potentiation at CA3–CA1 hippocampal synapses with special emphasis on aging, disease, and stress. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 3, 7–11.
- [56.-](#) Quik, M. (2004). Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends in Neuroscience*, 27, 561–568.
- [57.-](#) Bartus, R. T., Dean, R. L., Beer, B., & Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408–414.
- [58.-](#) Jucaite, Aurelija & Ohd, John & Potter, Alexandra & Jaeger, Judith & Karlsson, Pär & Hannesdottir, Kristin & Bostrom, Emma & Newhouse, Paul & Paulsson, Björn. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of $\alpha 4\beta 2^*$ nicotinic acetylcholine receptor agonist AZD1446 (TC-6683) in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*. 231. 10.1007/s00213-013-3116-7.
- [59.-](#) Levin ED, Connors CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE, March J. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Jan;123(1):55-63. doi: 10.1007/BF02246281. PMID: 8741955.
- [60.-](#) Gandelman JA, Kang H, Antal A, Albert K, Boyd BD, Conley AC, Newhouse P, Taylor WD. Transdermal Nicotine for the Treatment of Mood and Cognitive Symptoms in Nonsmokers With Late-Life Depression. *J Clin Psychiatry*. 2018 Aug 28;79(5):18m12137. doi: 10.4088/JCP.18m12137. PMID: 30192444; PMCID: PMC6129985.
- [61.-](#) Sanberg PR, Vindrola-Padros C, Shytle RD. Translating laboratory discovery to the clinic: from nicotine and mecamylamine to Tourette's, depression, and beyond. *Physiol Behav*. 2012 Dec 5;107(5):801-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.06.023. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22776623; PMCID: PMC4597915.
- [62.-](#) Quik M, Zhang D, Perez XA, Bordia T. Role for the nicotinic cholinergic system in movement disorders; therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2014 Oct;144(1):50-9. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.004. Epub 2014 May 14. PMID: 24836728; PMCID: PMC4149916.
- [63.-](#) Takarada, T., Nakamichi, N., Kawagoe, H., Ogura, M., Fukumori, R., Nakazato, R., et al. (2012). Possible neuroprotective property of nicotinic acetylcholine receptors in association with predominant upregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor in astrocytes. *Journal of Neuroscience Research*, 90, 2074–2085.
- [64.-](#) Brown, R. W., Gonzalez, C. L., Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (2001). Nicotine improvement of Morris water task performance after fimbria-fornix lesion is blocked by mecamylamine. *Behavioural Brain Research*, 119, 185–192.
- [65.-](#) Verbois, S. L., Hopkins, D. M., Scheff, S. W., & Pauly, J. R. (2003). Chronic intermittent nicotine administration attenuates traumatic brain injury-induced cognitive dysfunction. *Neuroscience*, 119, 1199–1208.
- [66.-](#) Haig, G. M., Bain, E. E., Robieson, W. Z., Baker, J. D., & Othman, A. A. (2016). A randomized trial to assess the efficacy and safety of ABT-126, a selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, in the treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 173, 827–835.
- [67.-](#) Prochaska JJ, Das S, Young-Wolff KC. Smoking, Mental Illness, and Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:165-185. doi:10.1146/annurev-publhealth-031816-044618
- [68.-](#) Kutlu MG, Parikh V, Gould TJ. Nicotine Addiction and Psychiatric Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:171-208. doi:10.1016/bs.irn.2015.08.004
- [69.-](#) Marrero, M. B., & Bencherif, M. (2009). Convergence of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-activated pathways for anti-apoptosis and anti-inflammation: central role for JAK2 activation of STAT3 and NF-kappaB. *Brain Research*, 1256, 1–7.
- [70.-](#) Maldifassi, M. C., Atienza, G., Arnalich, F., López-Collazo, E., Cedillo, J. L., Martín-Sánchez, C., et al. (2014). A new IRAK-M-mediated mechanism implicated in the anti-inflammatory effect of nicotine via $\alpha 7$ nicotinic receptors in human macrophages. *PLoS One*, 9(9), e108397.

- [71.-](#) Lagoumintzis, G., Chasapis, C. T., Alexandris, N., Kouretas, D., Tzartos, S., Eliopoulos, E., Farsalinos, K., & Poulas, K. (2021). Nicotinic cholinergic system and COVID-19: In silico identification of interactions between $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and the cryptic epitopes of SARS-Co-V and SARS-CoV-2 Spike glycoproteins. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 149, 112009. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112009>
- [72.-](#) Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020 Aug;15(5):845-852. doi: 10.1007/s11739-020-02355-7. Epub 2020 May 9. PMID: 32385628; PMCID: PMC7210099.
- [73.-](#) Farsalinos K, Angelopoulou A, Alexandris N, Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur Respir J*. 2020 Jul 16;56(1):2001589. doi: 10.1183/13993003.01589-2020. PMID: 32444400; PMCID: PMC7248130.
- [74.-](#) Farsalinos K, Niaura R. E-Cigarette Use and COVID-19: Questioning Data Reliability. *J Adolesc Health*. 2021;68(1):213. doi:10.1016/j.jadohealth.2020.09.012
- [75.-](#) Kopańska M, Batoryna M, Bartman P, Szczygielski J, Banaś-Ząbczyk A. Disorders of the Cholinergic System in COVID-19 Era-A Review of the Latest Research. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):672. Published 2022 Jan 8. doi:10.3390/ijms23020672
- [76.-](#) Steinberg, M.B., Bover Manderski, M.T., Wackowski, O.A. et al. Nicotine Risk Misperception Among US Physicians. *J GEN INTERN MED* (2020).
- [77.-](#) Villalobos, L. B. (2010). Drogadicción, farmacodependencia y drogodependencia: definiciones, confusiones y aclaraciones. Cuicuilco.
- [78.-](#) Duke D, Wohlgemuth E, Adams KR, et al. Earliest evidence for human use of tobacco in the Pleistocene Americas. *Nature Human Behaviour*. 2021 Oct. DOI: 10.1038/s41562-021-01202-9. PMID: 34635825.
- [79.-](#) Instituto sobre alcoholismo y farmaco dependencia. (2018). Instituto sobre alcoholismo y farmaco dependencia. Obtenido de IAFA: <https://www.iafa.go.cr/blog/que-es-la-adiccion>
- [80.-](#) Horgan C., Substance abuse: the nation's number one health problem: key indicators for policy update. Princeton, NJ: The Foundation, 2001.
- [81.-](#) Scott Brady, George Siegel, R. Wayne Albers, Donald Price. Editors. *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology* 8th edition. 2011. ISBN: 9780080959016
- [82.-](#) Berridge C & Robinson, T. E., 2017 Liking, Wanting and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Am Psychol*. PMC November 01.
- [83.-](#) Koob GF, A Role for Brain Stress Systems in Addiction. *Neuron*. 2008 July 10; 59(1):11-34. Doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.012.
- [84.-](#) Chiara, Gaetano & Bassareo, Valentina. (2007). Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol* 7: 69-76. Current opinion in pharmacology. 7. 69-76. 10.1016/j.coph.2006.11.003.
- [85.-](#) NAVARRO, R. (1998). Farmacodependencia. En H. Rotondo, *Manual de Psiquiatría*. Lima: UNMSM.
- [86.-](#) Hogg RC. Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence. *Nicotine Tob Res*. 2016 May;18(5):509-23. doi: 10.1093/ntr/ntv245. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26508396.
- [87.-](#) Killeen, Peter. (2015). *The Smoking Gun--Memoirs of an addiction*.
- [88.-](#) Brennan, K.A., Crowther, A., Putt, F., Roper, V., Waterhouse, U. and Truman, P. (2015), Tobacco particulate matter self-administration. *Addiction Biology*, 20: 227-235.
- [89.-](#) Corvalán, M. P. (2017). El tabaquismo: una adicción. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*.
- [90.-](#) Ricardo Bahena-Trujillo, G. F.-M. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomed*, 39-60.

- [91.-](#) FDA Unconvinced on Suicide Risk of Smoking Cessation Pills. September 12, 2016. AJMC
- [92.-](#) The Guardian. Nota de Prensa. 29 Oct 2021. Los reguladores allanan el camino para las recetas de cigarrillos electrónicos del Sistema Nacional de Salud en Inglaterra.
- [93.-](#) ABC. Nota de Prensa. 29 Oct 2021. Reino Unido, el primer país que abre la puerta a la prescripción médica de los cigarrillos electrónicos.
- [94.-](#) Smoking in England. Top-line findings on smoking in England from the Smoking Toolkit Study. Robert West, Loren Kock, Dimitra Kale, Jamie Brown Last updated: 21st February 2022
- [95.-](#) Smoke Free New Zealand. Facts & figures. Information about New Zealand's smoking rates and how they are changing.
- [96.-](#) Academie Nationale de Médecine. La Academia Nacional de Medicina recuerda las ventajas comprobadas y las supuestas desventajas indebidas del cigarrillo electrónico. Diciembre 2019.
- [97.-](#) La OMS informa sobre los progresos en la lucha contra la epidemia de tabaquismo. El informe pone de relieve la amenaza de los nuevos productos de nicotina y de tabaco. 27 de julio de 2021 Noticias departamentales Ginebra
- [98.-](#) Siegel R. Intoxication: the universal drive for mind-altering substances (reissue) Park Street Press, 2005
- 99.- DSM-V Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Asociación Americana de Psiquiatría. 2014
- [100.-](#) Sussman RA, Golberstein E, Polosa R. Aerial Transmission of the SARS-CoV-2 Virus through Environmental E-Cigarette Aerosols: Implications for Public Policies. Int J Environ Res Public Health. 2021 Feb 3;18(4):1437. doi: 10.3390/ijerph18041437. PMID: 33546515; PMCID: PMC7913611.
- [101.-](#) Sussman, R.A.; Golberstein, E.; Polosa, R. Modeling Aerial Transmission of Pathogens (Including the SARS-CoV-2 Virus) through Aerosol Emissions from E-Cigarettes. Appl. Sci. 2021, 11, 6355. <https://doi.org/10.3390/app11146355>
- [102.-](#) CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Updated May 7, 2021

Si necesitas que te aclaremos dudas o buscas más información sobre la reducción de daños por tabaquismo ponte en contacto con nosotros:

Para información en general info@reldat.org

Para prensa prensa@reldat.org



Reducción de Daños por Tabaquismo: La Tercera Vía

www.RELDAT.org