

El tabaco y la poliédrica nicotina

Carmen Carrasco Pozo

Departamento de Psicobiología. Universitat de València

Recibido: 23/09/2013 · Aceptado: 15/11/2013

Resumen

El tabaco, a pesar de que es la principal causa evitable de muerte, hoy es el producto no alimentario que más se cultiva en el mundo. La nicotina es la sustancia psicoactiva contenida en la planta del tabaco responsable de la adicción a esta droga. Este artículo pretende proporcionar una idea general de la evolución del uso del tabaco en nuestra sociedad y de las medidas de control del tabaquismo. También se exponen las principales conclusiones relativas a las acciones neurobiológicas de la nicotina, con especial énfasis en el proceso de la adicción y los efectos de la nicotina sobre la cognición y la emoción. La psicofarmacología de la nicotina es compleja y la revisión de la literatura muestra que esta sustancia tiene diversas caras. La nicotina *per se* puede provocar una variedad de efectos psicológicos, que no se pueden atribuir únicamente a la reversión del síndrome de abstinencia. Se discuten las implicaciones para la dependencia al tabaco y el tratamiento de enfermedades neurológicas. Se concluye que una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos implicados en el proceso de la adicción a la nicotina, así como de los factores psicológicos que intervienen en esta adicción, facilitará el diseño de estrategias eficaces de control de esta droga.

Palabras Clave

Tabaco, historia, nicotina, adicción, abstinencia.

— Correspondencia a: _____
Carmen Carrasco
Email: carmen.carrasco@uv.es



Abstract

Tobacco, although it is the single most preventable cause of death, is the non-food product most widely cultivated in the world today. Nicotine is the psychoactive substance contained in the tobacco plant and is responsible for addiction to this drug. This paper seeks to provide a general idea of the evolution in the use of tobacco in our society and the measures of tobacco control. Furthermore, the main findings concerning the neurobiological actions of nicotine, with particular emphasis on the addiction process and the influence of nicotine/tobacco on cognition and emotion are also considered. The psychopharmacology of nicotine is complex and a review of the literature shows that this substance has several facets. Nicotine *per se* can induce a variety of psychological effects, which cannot be solely attributed to reversal of the abstinence syndrome. Implications for tobacco dependence and treatment of neurological disorders are discussed. It is concluded that a better understanding of the neurobiological mechanisms involved in the process of nicotine addiction, as well as of the psychological factors involved in this addiction, will facilitate the design of effective tobacco control strategies.

Key Words

Tobacco, history, nicotine, addiction, abstinence.

I. INTRODUCCIÓN

Desde hace más de 3.000 años conocemos la existencia del tabaco, siendo el acto de fumar una de las costumbres más antiguas de la humanidad. Una leyenda precolombina de los indios Hurones ya nos habla de la importancia del tabaco en su cultura, equiparándolo a alimentos tan básicos como la patata o el maíz: *"En tiempos antiguos, cuando la tierra era estéril y la gente estaba muriendo de hambre, el Gran Espíritu envió una mujer para salvar a la humanidad. Mientras viajaba por el mundo, en todo lugar donde apoyaba su mano derecha sobre el suelo, allí crecían papas. Y en todo lugar donde su mano izquierda tocaba el suelo, allí crecía maíz. Y en el lugar donde ella se sentó, allí creció el tabaco"*. El tabaco hoy día es el producto no alimentario

que más se cultiva en el mundo y, como refleja la leyenda indígena, su historia ha estado muy ligada a otros productos agrícolas básicos.

Botánicamente la planta del tabaco forma parte de la misma familia que otros alimentos como la patata, el tomate, el pimiento o la berenjena. De hecho, su clasificación en España como actividad económica por parte del Instituto Nacional de Estadística sigue el mismo flujo de producción y distribución que cualquier otro producto convencional, de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 475/2007, de 13 de abril, por el que se aprueba la Clasificación Nacional de Actividades Económicas (Instituto Nacional de Estadística, CNAE-2009). Por ejemplo, el cultivo de tabaco se incluye como actividad agrícola junto con el cultivo de otros alimen-



tos, y su distribución al por mayor con el comercio de cereales, simientes y alimentos para animales. Igualmente, la comercialización al por menor del tabaco, aunque se puede distribuir en establecimientos especializados, también se comercializa junto con productos alimenticios y bebidas. Este ordenamiento económico posiblemente esté estrechamente vinculado con su historia como cultivo y pone de manifiesto las controversias y los intereses que existen respecto al tabaco.

Actualmente nos enfrentamos a que el tabaco supone una grave amenaza para la salud pública ya que es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y pobreza (Organización Mundial de la Salud – OMS, 2013a). La mitad de las personas que consumen tabaco morirán por enfermedades relacionadas con el mismo, considerándose al tabaquismo como la principal causa de muerte prevenible en el mundo, de acuerdo con el Informe de la OMS del 2011 sobre la epidemia mundial del tabaquismo (OMS, 2011). Desde la perspectiva de los países que integran la Unión Europea (UE) la situación es preocupante, de acuerdo con los datos publicados por la Comisión Europea en mayo de 2012 (Comisión Europea: *Attitudes of Europeans towards Tobacco*, Special Eurobarometer, 2012). Según este estudio hasta marzo de 2012 fumaba el 28% de la población de la UE, incrementándose ligeramente este porcentaje de fumadores (29%) en los jóvenes de edades comprendidas entre los 15 y los 24 años. Teniendo en cuenta estas cifras de tabaquismo en la UE, se estima que cada año morirán prematuramente 695.000 europeos a consecuencia de problemas relacionados con el tabaco, además del importante

impacto económico, al menos 100 billones de euros, que para los países de la UE supone el tabaquismo (Comisión Europea: Special Eurobarometer, 2012).

Aunque el fumador consume tabaco buscando los efectos de la nicotina, que es la sustancia psicoactiva responsable de su dependencia, también inhala los más de 4.700 componentes contenidos en el humo de su cigarrillo. Esta exposición al humo del tabaco, de forma activa para el fumador o de forma pasiva para los no fumadores, conlleva estar en contacto con múltiples sustancias irritantes y cancerígenas, con consecuencias tóxicas graves a nivel cerebral y sobre otros sistemas del organismo, especialmente sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio. Además de la nicotina, el alquitrán y el monóxido de carbono, los tres principales componentes del tabaco, se han detectado en el humo del tabaco al menos 250 gases tóxicos. En esta lista de agentes tóxicos figuran gases químicos como el cianuro de hidrógeno, el butano, el amoníaco, el benceno y el tolueno, entre otros muchos, junto con múltiples componentes entre los que destacarían por su poder nocivo para la salud el plomo, el cromo, el arsénico y el cadmio. De hecho, el contacto con las numerosas sustancias nocivas contenidas en el humo del tabaco tiene graves consecuencias para la salud pública. Al respecto, un dato que nos debe hacer reflexionar es que casi la mitad de los niños respiran aire contaminado por el humo del tabaco (OMS, 2013a). Con la finalidad de hacer frente al problema de la exposición pasiva al humo del tabaco, numerosos países entre los que se incluyen los que integran la UE, han planteado la necesidad de desarrollar



políticas eficaces de ambientes libres de humo (Britton y Bogdanovica, 2013).

Para entender el escenario en el que se desarrolla la problemática social y sanitaria del tabaquismo actualmente, habría que tener en cuenta los diferentes intereses y conceptualizaciones que se han tenido respecto al tabaco a lo largo de la historia, y que han favorecido la extensión de su consumo a nivel global.

2. ¿CÓMO HEMOS LLEGADO A LA SITUACIÓN ACTUAL DEL TABAQUISMO?

Históricamente el tabaco ha pasado por diversas valoraciones como sustancia de consumo, teniendo una larga y amplia trayectoria en la que se han entrecruzado intereses económicos, sociales y científicos. Existen indicios del tabaco hace más 1.000 años a. de C., aunque su presencia en Europa no se produjo hasta la segunda mitad del siglo XVI. En Francia por primera vez lo introduce en la Corte Jean Nicot, de ahí el nombre de *Nicotiana tabacum* a la planta del tabaco, por sus propiedades medicinales. Este embajador francés en Portugal recomienda a Catalina de Medici el consumo de tabaco para aliviar sus migrañas. Durante los siglos XVI y XVII se extiende su cultivo no solo por Europa sino también a otras áreas geográficas como, por ejemplo, China, India o África occidental. Además, el tabaco empieza a ser apreciado como una fuente económica importante, incluso para las arcas del Estado. En Francia, en la primera mitad del siglo XVII, el rey Luis XIII aconsejado por el Cardenal Richelieu creó un impuesto sobre el tabaco. Al mismo tiempo en otros países su consumo fue prohibido e incluso perseguido por las autoridades civiles y religiosas, llegando a confiscar los bienes de

los fumadores y a infligir dolorosos castigos a quien consumiera tabaco (Courtwrigh, 2002). En el siglo XVIII y hasta mitad del siglo XIX se populariza su uso y se le considera como un hábito sin repercusiones sobre la salud, además de una valiosa mercancía. A modo de ejemplo citar que el primer presidente de los EE.UU. George Washington cuando demandaba ayuda económica para la guerra civil pedía plata o tabaco: “Digo, que si Uds. no pueden enviar plata, envíen tabaco” (Mackay y Eriksen, 2002). Además, el invento de la máquina de producir cigarrillos a finales del siglo XIX provoca una escala en el consumo de tabaco. Frente a la popularización del tabaco entre la población, también en la segunda mitad del siglo XIX emergen en EE.UU. algunas tibias acciones de movimientos por la abstinencia.

Durante la primera mitad del siglo XX se incrementa notablemente el uso de tabaco, llegando incluso a formar parte de la ración diaria de los soldados. Durante la década de los años 30 en EE.UU. se alcanzan niveles hasta entonces desconocidos de producción de tabaco. El elevado consumo de tabaco sería la consecuencia de las campañas de publicidad desarrolladas por la industria tabaquera, y también a la incorporación de la mujer a su consumo (Courtwrigh, 2002). Al mismo tiempo, surgen las primeras evidencias sobre los efectos nocivos del tabaco. En 1938 Raymond Pearl publica un seminal estudio sobre la relación entre fumar y longevidad, evidenciando que los fumadores viven menos que los no fumadores, y que la pérdida de años de vida está en función de la cantidad de cigarrillos (Pearl, 1938). Igualmente, en la década de los años 50 del pasado siglo, los investigadores Richard Doll y A. Brandford Hill encuentran la relación entre tabaco y cáncer de pulmón. En 1964 se elabora en EE.UU. el primer informe



sobre la morbilidad y la mortalidad asociada al tabaquismo publicado por la *Surgeon General* (U.S. Public Health Service, 1964). Durante esos años se inician también campañas divulgativas sobre los efectos nocivos del tabaco y se empieza a considerar al tabaquismo como drogodependencia. El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (USDHHS), tras examinar una extensa investigación, hizo público un informe en 1988 en que planteaba, entre otros aspectos, que el poder adictivo de la nicotina era similar al de la heroína o la cocaína (USDHHS, 1988). Por su parte, la industria tabaquera realizó, y lo sigue haciendo en la actualidad, grandes esfuerzos para mantener sus intereses económicos. Al igual que hoy día, una parte importante de la labor de captación de nuevos clientes de las empresas tabaqueras se centró en los jóvenes, como muestran algunos documentos que han salido a la luz pública. Por ejemplo, en 1981 la empresa *Philip Morris Companies Inc.* señala el interés de conocer el perfil del consumidor de tabaco en la etapa juvenil: *“Es importante conocer lo más posible acerca de los patrones de consumo juvenil y sobre sus actitudes. El adolescente de hoy es el potencial cliente regular de mañana, y la abrumadora mayoría de los fumadores prueba su primer cigarrillo durante la adolescencia...”* (Mackay y Eriksen, 2002).

A pesar del conocimiento actual sobre las consecuencias nocivas del tabaco, su consumo sigue siendo un grave problema sanitario y social. Esta situación ha llevado a un consenso internacional sobre la necesidad de desarrollar y aplicar acciones frente a esta adicción. En 2003 la Asamblea Mundial de la Salud tras varios años de negociaciones, adoptó el Convenio Marco sobre el Control del Tabaco (CMCT) (OMS, 2003) que entró en vigor

el 27 de febrero del 2005. Este convenio es un tratado mundial jurídicamente vinculante para los países que lo suscriben y aborda el control del tabaco con medidas eficaces frente al tabaquismo. Como señala la OMS el CMCT es un compromiso de lucha contra la epidemia del tabaco y supone un hito histórico sin precedentes. Según el último informe de la OMS este Convenio ha sido ratificado por 176 Partes, lo que supone el 90% de la población mundial (OMS, 2013b).

España ratificó el CMCT y sus directrices generales se recogen en la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. Esta normativa ha sido modificada en parte por la Ley 42/2010, de 30 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo, para introducir algunas normas nuevas como la prohibición de fumar en establecimientos dedicados a la hostelería; la prohibición de fumar en diferentes ámbitos públicos y privados; o las sanciones económicas por cometer infracciones contra esta Ley, entre otras. Así mismo, la legislación actual también recoge otros aspectos destacables que no han tenido tanto eco en los medios de comunicación y, por tanto, no son tan conocidos por la población. Al respecto mencionar que esta normativa plantea la necesidad de establecer programas de deshabituación tabáquica en la red asistencial sanitaria; el desarrollo de programas de promoción de abandono del consumo de tabaco; la creación de unidades de deshabituación tabáquica; la adopción de medidas preventivas y de concienciación sobre el tabaquismo activo y pasivo, atendiendo



también a las diferencias de género y las desigualdades sociales.

En el contexto del Convenio Marco una de las estrategias que está desarrollando el Ministerio de Sanidad y Consumo es la inclusión de imágenes y mensajes en los paquetes de tabaco advirtiendo sobre sus efectos para la salud. Aunque todavía existen pocos datos sobre la repercusión real de este tipo de campañas en España, un reciente estudio indica que esta publicidad es bien recibida entre los jóvenes, en mayor medida en los no fumadores que en los fumadores, y tiene un impacto emocional importante, aunque la visualización de las imágenes no induce un cambio de actitud frente al consumo de tabaco de los fumadores (Díez García, 2012). Hay que señalar que esta medida de concienciación sobre los efectos nocivos del tabaco para la salud se encuentra con el contrapunto de la industria tabaquera. Las empresas para contrarrestar las campañas de concienciación sobre el tabaquismo, que de forma reiterada impulsa la OMS, despliegan diversas estrategias, entre ellas las de realizar amplias labores de marketing y modificar las características de sus cajetillas de tabaco de manera que sean novedosas y atractivas (Kotnowski y Hammond, 2013).

3. DE LA PLANTA DEL TABACO A LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide de la planta del tabaco y se localiza en la superficie de sus hojas. Es una sustancia incolora, volátil, oleaginosa, soluble en agua y muy alcalina. Al fumar un cigarrillo, la mayor parte de la nicotina se absorbe por los pulmones, pasando

rápidamente a la circulación sanguínea. Al ser una molécula liposoluble se distribuye en los tejidos corporales ricos en lípidos, incluido el cerebro. La nicotina inhalada del humo del tabaco llega al cerebro en cuestión de pocos segundos y esta rápida acción cerebral favorece sus propiedades reforzantes (Shytle, Silver, Sanberg, 1996). De hecho, la nicotina es una sustancia con un potente poder adictivo y en humanos es capaz de incitar un patrón de conducta altamente adictiva, análoga al de otras drogas como la cocaína, la anfetamina o la heroína (Picciotto y Mineur, 2013). Aunque existe variación interindividual en el proceso de adicción a la nicotina, debido a la influencia de diversos factores, cada vez hay más evidencia empírica que subraya la importancia de la genética en el desarrollo de esta conducta adictiva (Bierut, 2009). De igual manera, la literatura científica muestra que la ingestión parental de drogas de abuso, incluida la nicotina, influye en la fisiología y la conducta de las futuras generaciones, incluso aunque no exista una exposición prenatal a dichas drogas (Vassoler, Byrnes, Pierce, 2013).

El abanico de efectos de la nicotina es amplio como lo reflejan los autoinformes de los fumadores. Con cada inhalación del humo de un cigarrillo el fumador puede experimentar sentimientos placenteros, reducir el estrés o mejorar el estado de ánimo y la capacidad concentración. Además, la retirada de nicotina genera diversa sintomatología que reflejaría el desequilibrio en la neuroquímica cerebral ocasionado por la ausencia de nicotina en un cerebro adicto (De Biasi y Dani, 2011). Los síntomas de abstinencia a la nicotina más frecuentes son el estado de ánimo disfórico



o depresivo, la irritabilidad, la frustración o la ira, la ansiedad, la inquietud, el insomnio, el aumento del apetito y del peso corporal, el *craving* o ansia de nicotina y el descenso de la actividad cardiovascular; entre otros cambios (Hughes, 2007). La variedad de efectos de la nicotina, así como de su abstinencia, se debería a la complejidad de su acción molecular y a los circuitos neurales en los que actúa en el sistema nervioso central (SNC).

En el cerebro la nicotina cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y estimula a los receptores nicotínicos de acetilcolina. Estos receptores presentan una amplia diversidad en el tejido cerebral y son ionotrópicos o asociados a canales iónicos por ligandos, causando una rápida respuesta neuronal al unirse el ligando. El complejo canal-receptor lo conforman cinco subunidades proteínicas que se acoplan formando un poro central por el que se produce el flujo de iones. En SNC se han descrito hasta 12 subunidades, de las cuales 9 son α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y 3 subunidades son β (2 - $\beta 4$) (Mudo, Belluardo, Fuxe, 2007). Los receptores nicotínicos pueden ser homoméricos, es decir, formados por unidades iguales como el subtipo $\alpha 7$, o bien receptores heteroméricos o que contienen una combinación de subunidades α y β como el subtipo $\alpha 4\beta 2$. En el cerebro los subtipos $\alpha 7$ y $\alpha 4\beta 2$ son los receptores nicotínicos más comunes. Cuando la nicotina activa a los receptores nicotínicos induce una rápida desensibilización de los mismos, especialmente de aquellos que contienen la subunidad $\beta 2$. Este mecanismo de desensibilización sería el responsable del fenómeno de tolerancia a los próximos cigarrillos. Para compensar la desensibilización de los receptores colinérgicos

nicotínicos que origina la administración crónica de nicotina, los fumadores regulan al alza sus receptores nicotínicos, aumentando el número de estos receptores en el cerebro. Estos cambios neuroadaptativos de los receptores colinérgicos nicotínicos estarían relacionados con la dependencia a la nicotina (Picciotto, Addy, Mineur, Brunzell, 2008).

El poder adictivo de la nicotina se explica por su acción sobre los circuitos de recompensa cerebral. La capacidad de refuerzo de la nicotina está mediada por la activación los receptores nicotínicos en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico mesolímbico. La estimulación en el área tegmental ventral que provoca la nicotina incrementa la liberación del dopamina en el núcleo accumbens, lo que para el fumador se traduce en una sensación placentera (Ashare, Falcone, Lerman, 2013). Entre los diferentes subtipos de receptores nicotínicos, el subtipo $4\beta 2$ se ha relacionado con los efectos reforzantes de la nicotina. Este subtipo de receptor es muy sensible a la acción de la nicotina, como lo demuestra el hecho de que fumar un cigarrillo entero provoca una saturación completa de los $\alpha 4\beta 2$, aunque también solo una o dos inhalaciones del humo de un cigarrillo incrementa el nivel plasmático de nicotina llegando a ocupar el 50% de este subtipo de receptor (Brody et ál., 2006). Igualmente, una exposición moderada a esta sustancia, como la que tiene una persona que permanece durante una hora dentro de un coche con un fumador, causa una importante ocupación de los receptores $\alpha 4\beta 2$ (Brody et ál., 2011).

La acción de la nicotina puede estar modulada por la edad de exposición a esta



sustancia, especialmente cuando el contacto con la misma se produce en etapas críticas del desarrollo cerebral. Investigaciones preclínicas demuestran que la nicotina actuaría como neurotóxico en animales jóvenes (Carrasco, Vicens, Redolat, 2006) y, aunque la información sobre la influencia de la edad en los efectos de la nicotina en humanos es más limitada, los datos obtenidos en diversas investigaciones confirman la acción neurotóxica de la exposición a la nicotina a edades tempranas. Así, en el cerebro adolescente la administración de nicotina tendría efectos neurotóxicos que afectarían al proceso de maduración cerebral, favoreciendo la vulnerabilidad a la adicción a esta sustancia (Dwyer, McQuown, Leslie, 2009). La exposición al humo del tabaco ambiental antes o después del nacimiento es también un potente neurotóxico cerebral que puede causar déficits cognitivos (Pagani, 2013).

Por otra parte, la estimulación cerebral que ejerce la nicotina a través de los receptores colinérgicos tiene una amplia influencia sobre la neuroquímica cerebral, induciendo importantes cambios psicológicos en la persona fumadora. De hecho, los procesos neuroadaptativos incitados por la nicotina tienen consecuencias emocionales y cognitivas relevantes que estarían mediadas por su acción sobre diversos sistemas de neurotransmisión, como el sistema colinérgico, dopaminérgico, glutamatérgico, serotoninérgico, gabaérgico, cannabinoide y opiáceo (Benowitz, 2008; Markou, 2008; D'Souza y Markou, 2011). Así mismo, la respuesta cerebral a la nicotina incrementa la actividad neural en áreas cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el tálamo, el sistema visual, el estriado

ventral o el núcleo accumbens, favoreciendo la transmisión en los circuitos implicados en la emoción y la cognición (Levin, McClernon, Rezvamo, 2006; Swan y Lessov-Schlaggar, 2007; De Biasi y Dani, 2011).

3.1. Efectos cognitivos de la nicotina

La capacidad de la nicotina para mejorar el funcionamiento cognitivo puede influir en su dependencia y contribuir a sus propiedades reforzantes. Para muchas personas fumar un cigarrillo les ayuda a concentrarse y les mejora su capacidad cognitiva. Por el contrario, la pérdida de concentración es un síntoma frecuente del síndrome de abstinencia (Hughes, 2007). De hecho, incluso periodos breves de abstinencia de nicotina, por ejemplo varias horas sin fumar, también pueden inducir cambios en la capacidad cognitiva de la persona fumadora. (Hatsukami, Fletcher, Morgan, Keenan, Amble, 1989). Recientemente, Heishman, Kleykamp y Singleton (2010) han realizado un extenso meta-análisis examinando los efectos agudos de la administración de nicotina y de fumar un cigarrillo sobre el funcionamiento cognitivo. Los resultados obtenidos indican que la nicotina tiene claros efectos cognitivos, independientemente de la mejoría de la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia. En concreto, los autores concluyen que las habilidades motoras, la atención y la memoria son las capacidades en las que se evidencian en mayor medida los efectos positivos de la nicotina *per se* sobre el rendimiento cognitivo, ya que esta mejoría no se confunde con el alivio de los déficits cognitivos asociados a la abstinencia de esta sustancia psicoactiva (Heishman et ál., 2010).



Estudios de neuroimagen también revelan que los fumadores, en comparación con los no fumadores, presentan una reducción de la actividad en la red atencional prefrontal, relacionándose este descenso directamente con los años de consumo de tabaco (Musso, Bettermann, Vucirevoc, Stoeter, Konrad, Winterer, 2007). De igual manera, las capacidades cognitivas dependientes de la corteza prefrontal pueden alterarse cuando los fumadores están en una situación de abstinencia. Se ha descrito que los fumadores, aunque estén en abstinencia durante un breve periodo de tiempo, presentan una alteración de la actividad de la corteza prefrontal, lo que provoca una deficiente actividad mesocorticolímbica y deterioro en la realización de tareas que implican funciones ejecutivas (Xu et ál., 2007). Las funciones ejecutivas comprenden aquellas capacidades que implican control atencional, flexibilidad y establecimiento de metas (Lezak, 1995). Diversos trabajos que han abordado la relación entre funciones ejecutivas y abstinencia nicotínica, revelan que la administración de agonistas nicotínicos, entre ellos la nicotina, puede mejorar las funciones cognitivas dependientes de la corteza prefrontal (Wallace y Bertrand, 2013).

3.2. Efectos emocionales de la nicotina

La exposición crónica a la nicotina, como es el caso de los fumadores dependientes, modifica los circuitos implicados en la emoción y la motivación y, consecuentemente, su retirada causa un malestar emocional. Esta situación se debe principalmente a que la privación de nicotina disminuye la actividad del sistema dopaminérgico mesolímbico y, por tanto, decaen

los niveles de dopamina en el núcleo accumbens (Paolini y De Biasi, 2011). En relación con la sintomatología asociada a la privación de nicotina, se ha subrayado la importancia de conocer la estructura y evolución del síndrome de abstinencia en las primeras horas sin nicotina, ya que la severidad de los síntomas es un factor decisivo para mantenerse sin fumar (Brown, Lejuez, Kahler, Strong, Zvolensky, 2005). Se observa que en los fumadores a las pocas horas (2-12 hrs.) después de fumar el último cigarrillo aparece un incremento de la ansiedad, del estado de ánimo depresivo y de la irritabilidad (Hughes, Higgins, Bickel, 1994). De hecho, los fumadores pueden experimentar diariamente síntomas de abstinencia entre los distintos cigarrillos (Benowitz, 2008).

Un aspecto a considerar en el síndrome de abstinencia es el relativo a las diferencias entre hombres y mujeres en la aparición y desarrollo de la sintomatología. Las mujeres, en comparación con los varones, suelen experimentar síntomas más intensos como estado de ánimo negativo, ansiedad y *craving* o ansia por fumar; además de mayor reactividad a claves asociadas con este síndrome y mayores dificultades para abandonar su consumo (Hogle y Curtin, 2006; Becker y Hu, 2008). En un reciente trabajo realizado por el grupo de investigación de Perkins y colaboradores (2013) se confirman estas diferencias de género. Los autores encuentran que en las mujeres los efectos del *craving* o ansia provocado por la abstinencia a la nicotina son más evidentes que en los varones. Incluso en periodos cortos de privación de tabaco las mujeres fumadoras mantienen un estado de ánimo más negativo que los hombres fumadores. Este estudio también revela que



la inducción de un estado de ánimo negativo a través de imágenes y música incrementa el deseo de fumar en mayor medida en las mujeres que en los hombres, incluso en situación de no abstinencia, sugiriendo que el estado de ánimo negativo aumenta el deseo de fumar especialmente en las mujeres (Perkins, Karelitz, Giedgowd, Conklin, 2013). Además, aunque el tratamiento con nicotina normalizaría los cambios emocionales asociados a su abstinencia en ambos sexos, podrían beneficiarse en mayor medida los hombres que las mujeres (Pormerleau, Pormerleau, Mehringer, Snedecor, Ninowski, Sen, 2005).

Para muchas personas fumar diariamente les ayuda a mantener su estabilidad emocional, incluso en fumadores jóvenes que no tienen una larga historia de consumo de tabaco. Por ejemplo, en el estudio que realizaron Dvorak y Simons (2008) con una muestra de jóvenes de edades comprendidas entre los 18 y 22 años se halló que el consumo diario de tabaco se asociaba con mayor estabilidad emocional. Este resultado va en la misma línea de lo observado en otras investigaciones, cuyos resultados indican que cuando los fumadores reciben nicotina o fuman un cigarrillo tras un periodo corto de privación de nicotina, sienten un alivio de los síntomas emocionales negativos de la abstinencia, incluso en fumadores sin antecedentes de depresión (Parrott y Murphy, 2012). También se ha constatado que los fumadores presentan más problemas depresivos que los no fumadores, y que la historia de depresión disminuye las posibilidades de dejar de fumar; lo sugeriría que la nicotina puede tener un efecto antidepressivo (Mackowick, Lynch, Weinberger, George, 2012). Una posible

explicación sobre la relación entre nicotina y depresión es que los fumadores perciben que fumar un cigarrillo les provoca pequeños cambios cíclicos en su estado emocional, aliviando el estado afectivo negativo causado por la privación de nicotina que sufren entre los distintos cigarrillos del día y enmascarando el aumento de los síntomas depresivos a largo plazo (Picciotto y Mineur, 2013). Estudios experimentales también apoyan la hipótesis de que la acción colinérgica de la nicotina en el hipocampo tiene un papel importante en la relación entre depresión y conducta de fumar (Mineur et ál, 2013). Asimismo, existe una amplia evidencia científica que demuestra la implicación de los receptores nicotínicos en la modulación de la depresión y la ansiedad (Philip, Carpenter, Tyrka, Price, 2010; Graef, Schönknecht, Sabri, Hegerl, 2011).

Un patrón de consumo de tabaco que se repite de forma casi general entre los fumadores es que cuando están ansiosos o se enfrentan a una situación estresante incrementan el número de cigarrillos, sugiriendo que existe una relación entre ansiedad y administración de nicotina (Richards, Stipelman, Bornovalova, Daughters, Sinha, Lejuez, 2011). A modo de ejemplo citar un estudio epidemiológico que se examinó la relación entre estrés laboral y tabaquismo. En la investigación participaron 46.190 trabajadores de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 17-65 años, que eran empleados del sector público de 10 municipios y 21 hospitales de Finlandia. Los resultados de este amplio estudio epidemiológico pusieron de manifiesto que los trabajadores sometidos a situaciones laborales más estresantes eran fumadores, y a su vez, los



fumadores que desempeñaban un trabajo más estresante eran los que más cantidad de cigarrillos fumaban (Kouvonen, Kivimaki, Virtanen, Pentti y Vahtera, 2005). Los efectos de fumar en la regulación de la ansiedad son complejos y se ha señalado que la nicotina podría incluso tener un papel causal en el desarrollo de los trastornos de ansiedad (Moylan, Jacka, Pasco, Berk, 2013). El mecanismo por el cual la nicotina actúa sobre la ansiedad no se conoce totalmente, aunque se ha encontrado que su acción está mediada por diferentes subtipos de receptores nicotínicos. Se ha hallado que la subunidad $\alpha 4$ es necesaria para que la nicotina ejerza un efecto ansiolítico, mientras que la eliminación del subtipo de $\alpha 4\beta 2$ de las neuronas dopaminérgicas disminuye la sensibilidad a los efectos ansiolíticos de la nicotina (McGranahan, Patzlaff, Grady, Heinemann y Booker, 2011).

4. CONSIDERACIONES FINALES

Para entender la situación actual del tabaquismo habría que plantearse si las políticas de prevención y control existentes, al menos en Europa, están siendo eficaces para erradicar esta droga que tiene más de 3.000 años de antigüedad y el respaldo de muchos intereses económicos. Como recientemente señalan Britton y Bogdanovica (2013) en la revista *Lancet*, aunque existen motivos para el optimismo por los avances alcanzados gracias a la adopción del Convenio Marco, los intereses comerciales han sido y siguen siendo un grave obstáculo para el progreso en el control del tabaquismo. A pesar de estas contrariedades, es razonable también pensar que la concienciación social respecto al problema sanitario grave que supone el tabaco está ayudando, y

lo seguirá haciendo en el futuro si somos perseverantes, a prevenir las patologías asociadas con la exposición pasiva al humo del tabaco, especialmente en poblaciones vulnerables como niños y adolescentes (Bandiera, Richardson, Lee, He y Merikangas, 2011). Es necesario que la sociedad mantenga una postura activa frente a esta cuestión, ya que como señala la OMS no existe un nivel seguro de exposición al humo de tabaco ajeno y la población debería estar protegida frente a esta situación.

Por otra parte, tal como se ha ido desarrollando en las páginas precedentes, la psicofarmacología de la nicotina es compleja y las variables que pueden modular sus efectos aún no están totalmente determinadas. A modo de ejemplo citar la limitada información disponible en humanos, en comparación con los estudios con animales, sobre la influencia de la edad en la acción de la nicotina. Aunque la investigación básica muestra que la edad es un factor crítico en la acción neurobiológica de la nicotina y en los cambios conductuales que ocasiona en distintos modelos animales, todavía no existe un perfil psicofarmacológico completo de la nicotina en un cerebro joven. La revisión de la literatura pone de manifiesto la necesidad de determinar los efectos neurobiológicos y psicológicos de la nicotina en las diferentes etapas del desarrollo cerebral. Su estudio será una herramienta muy importante para el control y tratamiento del tabaquismo.

Otro aspecto a considerar es la sintomatología asociada al síndrome de nicotina, en particular, las primeras horas de privación. El síndrome de abstinencia supone para la mayoría de los fumadores el principal obstáculo para dejar de fumar y la complejidad de acción



de la nicotina implica que su retirada cause una sintomatología diversa. Sin embargo, no existe un conocimiento detallado de la estructura y evolución de la severidad de los síntomas asociados al síndrome de abstinencia desde las primeras horas sin nicotina, así como de los mecanismos biológicos subyacentes que podrían explicar las diferencias individuales entre fumadores. Por ello, disponer de esta información ayudaría, sin duda, a establecer estrategias que favorezcan la abstinencia de los fumadores, especialmente en unos momentos críticos para la persona que toma la decisión de dejar el tabaco.

Determinar los efectos cognitivos y emocionales de la nicotina son otras de las cuestiones de las que aún quedan muchos aspectos por dilucidar, a pesar de la extensa investigación existente. Aunque hay evidencia sobre la relación entre historia de consumo de tabaco y cambios negativos preclínicos en el cerebro y mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, todavía se desconocen muchos de los efectos psicofarmacológicos de la nicotina (Swan y Lessov-Schlaggar, 2007). Por ello, profundizar y delimitar las posibilidades de la nicotina, que no del tabaco, de ejercer una acción neuroprotectora y de actuar como un potenciador cognitivo es una cuestión relevante. Su abordaje favorecerá el desarrollo de tratamientos farmacológicos que reviertan los déficits cognitivos asociados al síndrome de abstinencia de las personas fumadoras, y también puede ser una valiosa ayuda para desarrollar estrategias terapéuticas para aquellas personas que presenten patologías que afectan a sus capacidades cognitivas. Aún teniendo muy en cuenta la limitación que supone la toxicidad

de la nicotina a la hora de establecer su potencialidad terapéutica, esta sustancia o sus análogos naturales y sintéticos, podrían tener una utilidad como tratamiento farmacológico en trastornos del desarrollo como el déficit de atención por hiperactividad (Potter y Newhouse, 2008), en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia (D'Souza y Markou, 2012), o en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Wallace y Bertrand, 2013).

Un importante punto a considerar es que el género puede modular los efectos de la nicotina, especialmente en la sintomatología asociada al síndrome de abstinencia y en las dificultades para dejar de fumar. Aunque los resultados hallados en diferentes estudios indican que las mujeres fumadoras son más sensibles a la privación de nicotina que los hombres fumadores, todavía no hay una explicación clara sobre el porque de esas diferencias y el papel que juegan las hormonas sexuales en el desarrollo de la adicción a la nicotina. Igualmente, determinar los efectos emocionales de la nicotina permitirá entender la influencia de la nicotina en nuestro cerebro emocional, lo que ayudará, al menos en parte, a explicar la relación entre consumo de tabaco y estrés, o el fenómeno neurobiológico de la patología dual respecto a la nicotina. Este último aspecto ha sido puesto de manifiesto en diversas investigaciones, aunque todavía es necesario profundizar en el conocimiento sobre la relación entre trastornos de personalidad y consumo de tabaco (Fernández y Becoña, 2009). Los estudios que han abordado este tema encuentran que las personas con trastornos mentales, como trastornos de ansiedad, depresión o esquizofrenia,



presentan un elevado consumo de tabaco y les resulta difícil dejar de fumar (Philip et ál., 2010; Mackowick et ál., 2012).

En suma, si miramos hacia atrás y vemos el camino largo y tortuoso recorrido respecto al tabaco, podemos proyectar el futuro de esta droga. El tabaco apareció en Europa por primera vez hace más de cinco siglos y aún hoy sus efectos sobre la salud no son totalmente conocidos. Al mismo tiempo, la nicotina, el componente farmacológicamente más activo del tabaco, que fue descubierto por Poselt y Reinmann en 1829, tiene un gran potencial por sus acciones farmacológicas, aunque todavía quedan muchas cuestiones por dilucidar. Los resultados obtenidos en numerosos trabajos están demostrando que esta sustancia psicoactiva puede ser de utilidad terapéutica para el tratamiento de enfermedades del desarrollo y neurodegenerativas, aunque se debe valorar su toxicidad a largo plazo. Es importante resaltar que esta potencial capacidad neuroprotectora de la nicotina responde a sus propiedades farmacológicas y no tiene vinculación con el tabaco, cuyo consumo es totalmente tóxico.

En relación con el tabaco debemos ser conscientes de que la situación actual que estamos viviendo responde a múltiples intereses y que su prevención y control es una cuestión que afecta a numerosas áreas de actuación. En este sentido, una de las líneas de trabajo, cuyo interés se ha puesto de manifiesto a lo largo de este artículo, es la de investigar los mecanismos neurobiológicos implicados en el proceso de adicción a la nicotina, así como determinar los factores psicológicos que interviene en esta drogodependencia. Sin duda, los resultados que se vayan obteniendo facilitarán el diseño y

aplicación de estrategias de control más eficaces frente al tabaquismo. Se han cumplido diez años desde la adopción del Convenio Marco y, a pesar de los trascendentales avances conseguidos hasta el momento, el tabaquismo constituye actualmente una epidemia mundial frente a la que no podemos dejar de ser beligerantes desde todos los ámbitos posibles.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ashare, R.L., Falcone, M., Lerman, C. (2013). Cognitive function during nicotine withdrawal: implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology*, (en prensa) [doi:pii: S0028-3908(13)00180-9. 10.1016/j.neuropharm.2013.04.034]

Bandiera, F.C., Richardson, A.K., Lee, D.J., He, J.P., Merikangas, K.R. (2011). Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 165, 332-338.

Becker, J.B., Hu, M. (2008). Sex differences in drug abuse. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 36-47.

Bierut, L.J. (2009). Nicotine dependence and genetic variation in the nicotinic receptors. *Drug Alcohol Dependence*, 104 Suppl 1:S64-S69.

Benowitz, N.L. (2008). Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 83, 531-541.

Britton, J., Bogdanovica, I. (2013). Tobacco control efforts in Europe. *Lancet*, 381, 1588-1595.



Brody, A.L., Mandelkern, M.A., London, E.D., Khan, A., Kozman, D., Costello, M.R., Vellios, E.E., Archie, M.M., Bascom, R., Mukhin, A.G. (2011). Effect of secondhand smoke on occupancy of nicotinic acetylcholine receptors in brain. *Archives of General Psychiatry*, 68, 953-960.

Brody, A.L., Mandelkern, M.A., London, E.D., Olmstead, R.E., Farahi, J., Scheibal, D., Jou, J., Allen, V., Tiongson, E., Chefer, S.I., Koren, A.O., Mukhin, A.G. (2006). Cigarette smoking saturates brain $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors. *Archives of General Psychiatry*, 63, 907-915.

Brown, R.A., Lejuez, C.W., Kahler, C.W., Strong, D.R., Zvolensky, M.J. (2005). Distress tolerance and early smoking lapse. *Clinical Psychology Review*, 25, 713-733.

Carrasco, C., Vicens, P., Redolat, R. (2006). Neuroprotective effects of behavioural training and nicotine on age-related deficits in spatial learning. *Behavioural Pharmacology*, 17, 441-452.

Courtwright, D.T. (2002). Las drogas y la formación del mundo moderno: breve historia de las sustancias adictivas. Paidós Ibérica: Barcelona.

De Biasi, M., Dani, J.A. (2011). Reward, addiction, withdrawal to nicotine. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 105-130.

Díez García, R. (2012). Creencias y actitudes de los jóvenes en relación al tabaco: valoración e impacto de la inclusión de imágenes en los paquetes de tabaco. *Revista Española de Drogodependencias*, 37, 23-26.

Dovrack, R.D., Simons, J.S. (2008). Affective differences among daily tobacco users, occa-

sional users, and non-users. *Addictive Behaviors*, 33, 211-216.

D'Souza, M.S., Markou, A. (2011) Neuronal mechanisms underlying development of nicotine dependence: implications for novel smoking-cessation treatments. *Addiction Science & Clinical Practice*, 6, 4-16.

D'Souza, M.S., Markou, A. (2012). Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology*, 62, 1564-73.

Dwyer, J.B., McQuown, S.C., Leslie, F.M. (2009). The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacology & Therapeutics*, 122, 125-139.

European Commission (2012). *Attitudes of Europeans towards tobacco*. Special Eurobarometer 385 (http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm).

Fernández, E., Becoña, E. (2009). Trastornos de personalidad en fumadores: una revisión. *Adicciones*, 22, 155-172.

Graef, S., Schönknecht, P., Sabri, O., Hegerl, U. (2011). Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion and vigilance control: an overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology*, 215, 205-229.

Hatsukami, D., Fletcher, L., Morgan, S., Keenan, R., Amble, P. (1989). The effects of varying cigarette deprivation duration on cognitive and performance tasks. *Journal of Substance Abuse*, 1, 407-416.

Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., Singleton, E.G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology*, 210, 453-469.



Hogle, J.M., Curtin, J.J. (2006). Sex differences in negative affective response during nicotine withdrawal. *Psychophysiology*, 43, 344-356.

Hughes, J.R. (2007). Measurement of the effects of abstinence from tobacco: A qualitative review. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21, 127-137.

Hughes, J.R., Higgins, S.T., Bickel, W.K. (1994). Nicotine withdrawal versus other drug withdrawal syndromes: similarities and dissimilarities. *Addiction*, 89, 1461-1470.

Instituto Nacional de Estadística (2009). *Clasificación Nacional de Actividades Económicas CNAE- 2009*. Ministerio de Economía. Madrid.

Kotnowski, K., Hammond, D. (2013). The impact of cigarette pack shape, size and opening: evidence from tobacco company documents. *Addiction*, (en prensa) [doi:10.1111/add.12183].

Kouvonen, A., Kivimäki, M., Virtanen, M., Pentti, J., Vahtera, J. (2005). Work stress, smoking status, and smoking intensity: an observational study of 46,190 employees. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 59, 63-69.

Levin, E.D., McClernon, F.J., Rezvamo, A.H. (2006). Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology*, 184, 523-539.

Ley 28/2005 de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. Boletín Oficial del Estado 309 de 27 de diciembre de 2005; 42241-42250.

Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de

diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. Boletín Oficial del Estado 218 de 30 de diciembre; 109188-109194.

Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford.

Mackay, J., Eriksen, M. (2002). *The Tobacco Atlas*. Organización Mundial de la Salud: Ginebra.

Mackowick, K.M., Lynch, M.J., Weinberger, A.H., George, T.P. (2012). Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Current Psychiatry Reports*, 14, 478-485.

Markou, A. (2008). Neurobiology of nicotine dependence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 363, 3159-3168.

McGranahan, T.M., Patzlaff, N.E., Grady, S.R., Heinemann, S.F., Booker, T.K. (2011). $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors on dopaminergic neurons mediate nicotine reward and anxiety relief. *Journal of Neuroscience*, 31, 10891-10902.

Mineur, Y. S., Obayemi, A., Wigstrand, M. B., Fote, G., Calarco, C. A., Li, A. M., Picciotto, M. R. (2013). Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience, anxiety- and depression-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 110, 3573-3578.

Moylan, S., Jacka, F.N., Pasco, J.A., Berk, M. (2013). How cigarette smoking may increase the risk of anxiety symptoms and anxiety disorders: a critical review of biological pathways. *Brain and Behavior*, 3, 302-326.

Mudo, G., Belluardo, N., Fuxe, K. (2007).



Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. Progress in molecular mechanisms. *Journal of Neural Transmission*, 114, 135-147.

Musso, F., Bettermann, F., Vucirevoc, G., Stoeter, P., Konrad, A., Winterer, G. (2007). Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains. *Psychopharmacology*, 191, 159-69.

Organización Mundial de la Salud (2003). *Convenio Marco para el Control del Tabaco*. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud (2011). *Informe OMS sobre la epidemia mundial del tabaquismo*. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud (2013a). *Tabaco. Nota descriptiva n.º 339. Mayo de 2013*. Ginebra.

Organización Mundial de la Salud (2013b). *2012 Informe mundial sobre los progresos realizados en la aplicación del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco*. Ginebra.

Pagani, L.S. (2013). Environmental tobacco smoke exposure and brain development: The case of attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (en prensa) [doi:pii: S0149-7634(13)00068-7. 10.1016/j.neubiorev.2013.03.008].

Paolini, M., De Biasi, M. (2011). Mechanistic insights into nicotine withdrawal. *Biochemical Pharmacology*, 82, 996-1007.

Parrott, A.C., Murphy, R.S. (2012). Explaining the stress-inducing effects of nicotine to cigarette smokers. *Human Psychopharmacology*, 27, 150-155.

Pearl, R. (1938). Tobacco smoking and lon-

gevity. *Science*, 87, 216-217.

Perkins, K.A., Karelitz, J.L., Giedgowd, G.E., Conklin, C.A. (2013). Negative mood effects on craving to smoke in women versus men. *Addictive Behaviors*, 38, 1527-1531.

Picciotto, M., Addy, N., Mineur, Y., Brunzell, D. (2008). It is not "either/or": Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. *Progress in Neurobiology*, 84, 329-342.

Picciotto, M.R., Mineur, Y.S. (2013). Molecules and circuits involved in nicotine addiction: the many faces of smoking. *Neuropharmacology*, (en prensa) [doi:pii: S0028-3908(13)00174-3. 10.1016/j.neuropharm.2013.04.028].

Philip, N.S., Carpenter, L.L., Tyrka, A.R., Price, L.H. (2010). Nicotinic acetylcholine receptors and depression: a review of the preclinical and clinical literature. *Psychopharmacology*, 212, 1-12.

Pormerleau, O.F., Pormerleau, C.S., Mehringer, A.M., Snedecor, S., Ninowski, R., Sen, A. (2005). Nicotine dependence, depression, and gender: Characterizing phenotypes based on withdrawal discomfort, response to smoking, and ability to abstain. *Nicotine Tobacco Research*, 7, 91-102.

Potter, A.S., Newhouse, P.A. (2008). Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 88, 407-417.

Richards, J.M., Stipelman, B.A., Bornovalova, M.A., Daughters, S.B., Sinha, R., Lejuez, C.W. (2011). Biological mechanisms underlying the relationship between stress and smoking: state



of the science and directions for future work. *Biological Psychology*, 88, 1-12.

Shytle, R.D., Silver, A.A., Sanberg, P.R. (1996). Nicotine, tobacco and addiction. *Nature*, 384, 18-19.

Swan, G.E., Lessov-Schlaggar, C.N. (2007). The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology Review*, 17, 259-273.

U.S. Public Health Service (1964). *Smoking and health*. Report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service (PHS Publication No. 1103). U.S. Government Printing Office, Washington DC.

U.S. Department of Health and Human Services (1988). *The health consequences of smoking: Nicotine addiction*. A report of the Surgeon General U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health. DHHS Publication No. (CDC) 88-8406.

Vassoler, F.M., Byrnes, E.M., Pierce, R.C. (2013). The Impact of Exposure to Addictive Drugs on Future Generations: Physiological and Behavioral Effects. *Neuropharmacology (en prensa)* [doi: pii: S0028-3908(13)00284-0. 10.1016/j.neuropharm.2013.06.016].

Wallace, T.L., Bertrand, D. (2013). Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochemical Pharmacology*, 85, 1713-1720.

Xu, J., Mendrek, A., Cohen, M.S., Monterosso, J., Simon, S., Jarvik, M., Olmstead, R., Brody, A.L., Ernst, M., London, E.D. (2007). Effect of cigarette smoking on prefrontal cortical function in nondeprived smokers performing the Stroop task. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1421-1428.