

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana (UCM-H)

Facultad de Ciencias Médicas Dr. Salvador Allende

## **NICOTINA Y ADICCIÓN: UN ENFOQUE MOLECULAR DEL TABAQUISMO**

\*Dra . Nuvia Pérez Cruz. Animas 165 e/Consulado e Industria. Ciudad de La Habana.  
Teléfono : 8639614. [antares@infomed.sld.cu](mailto:antares@infomed.sld.cu)

\*\*Dra. Hayvin Pérez Cruz. Calle 27-B Núm. 23217 Edificio 102 apto. 8 e/232 y 234

La Coronela, La Lisa. Ciudad de La Habana. Teléfono : 2729748.  
[juan.samper@infomed.sld.cu](mailto:juan.samper@infomed.sld.cu)

\*\*\*Dr. Eduardo J. Fernández Manchón. Consulado 165 e/ Colón y Trocadero. Ciudad  
de La Habana. Teléfono : 8612706. [eddy@infomed.sld.cu](mailto:eddy@infomed.sld.cu)

\*Especialista Segundo Grado en Farmacología. Asistente.

\*\*Especialista en Medicina General Integral. Especialista Primer Grado en Neumología.

\*\*\*Especialista Primer Grado en Farmacología. Asistente.

### **RESUMEN**

El tabaquismo debe ser considerado como una drogodependencia. La nicotina es su principal ingrediente psicoactivo y debe sus propiedades adictivas al aumento de la liberación de dopamina en los circuitos de recompensa, por su acción agonista sobre receptores colinérgicos nicotínicos . La estimulación indirecta sobre otros sistemas de neurotransmisión, como el noradrenérgico y el cannabinoide, ha sido implicada en sus propiedades reforzadoras.

Exponer este enfoque molecular del tabaquismo, el cual descubre los blancos susceptibles a ser modificados por intervenciones farmacológicas, es el objetivo de este trabajo. Las estrategias actuales incluyen la terapia sustitutiva con nicotina, el uso de fármacos antidepresivos y el desarrollo de vacunas. El tratamiento del tabaquismo implica además la consideración de medidas impositivas, legislativas y laborales y, sobre todo, un cambio de conducta, lo que sumado al apoyo farmacológico constituye un modo eficaz de reducir la morbimortalidad derivada del tabaco a corto y largo plazos.

**Palabras clave :** Nicotina, adicción, drogodependencia, receptor nicotínico, dopamina, circuitos de recompensa.

## OBJETIVOS

--Exponer los principales cambios moleculares que ocurren en el sistema nervioso central, relacionados con el consumo de nicotina, que hacen del tabaquismo una drogodependencia.

--Relacionar estos sustratos neurobiológicos con el mecanismo de acción y las acciones farmacológicas de los principales medicamentos utilizados en su tratamiento.

## INTRODUCCION

El consumo de tabaco es la causa más importante de enfermedad y de mortalidad prevenible en el mundo. Las muertes por causa del tabaquismo superan todas las cifras de muertes por guerras, catástrofes, tráfico, terrorismo, SIDA y otras drogas, y alcanzan cifras tan alarmantes como 625 000 muertes por año, de las cuales 430 000 ocurren en los Estados Unidos, 150 000 en América Latina y el Caribe y 45 000 en Canadá. 1

El tabaquismo es el responsable de 1 de cada 10 muertes de personas adultas y se cree que en el año 2030 la cifra llegará a 1 de cada 6, lo que equivale a 10 millones de defunciones anuales. Si las tendencias actuales se mantienen, alrededor de 500 millones de personas, hoy vivas, morirán a causa del tabaco, la mitad de ellas durante su madurez productiva, con una pérdida individual de 20 a 25 años de vida. 1

Entre 33 y el 38 % de los cubanos, por encima de 16 años, fuma . Uno de cada 10 comienza a fumar antes de los 12 años; dos de cada 10 se inician entre 17 y 19 años, y 40 % lo hace entre los 12 y los 16. 2

Consumir tabaco no sólo es un mal hábito, sino que se considera una drogodependencia, ya que cumple con todos los criterios que definen el consumo de una sustancia como tal: existencia de una necesidad o compulsión hacia la toma periódica o continuada de esa sustancia, tolerancia, y síndrome de abstinencia en ausencia de la misma. 3,4

La nicotina es el componente principal del tabaco que afecta el cerebro y es la responsable de que se produzca la adicción. Es un alcaloide natural, derivado de la hoja del tabaco, *Nicotiana tabacum* , oriunda del continente americano e introducida en Europa y el resto del mundo por los colonizadores españoles y portugueses. Según observó Cristóbal Colón, los indígenas del Caribe fumaban el tabaco valiéndose de una caña en forma de pipa llamada tobago, de donde deriva el nombre de la planta . En 1510, Francisco Hernández de Toledo llevó la semilla a España. Cincuenta años después, Jean Nicot, embajador de Francia en Portugal, recomendó a Catalina de Médicis, reina de Francia, la inhalación de las hojas trituradas del tabaco, como tratamiento de las cefaleas migrañosas que la aquejaban. El mismo Jean Nicot se encargó de propagar en la Corte francesa las propiedades medicinales de la planta de

tabaco. De ahí que cuando Carlos Linneo estableció la nomenclatura botánica, le dio al género de esta planta el nombre de *Nicotiana*. 5

Además de la nicotina, se han encontrado más de 4 000 químicos en el humo de los productos del tabaco que también son tóxicos. Entre ellos se encuentran: alquitranes, monóxido de carbono, ácido carbónico, piridina y acroleína.

Se estima que en cada bocanada de humo ingresan al organismo 1 015 radicales libres, carga tan elevada que explica el *stress* oxidativo a que se someten los fumadores. 7

El hábito de fumar presenta dos características que si se dieran aisladas no lo harían especialmente grave, pero que al darse conjuntamente lo convierten en un grave problema de salud, individual y pública: es altamente adictivo y es altamente tóxico. Es una dependencia relativamente fácil de adquirir y bastante difícil de controlar, lo que posibilita que se manifieste su gran toxicidad. 8

Tras levantarse, uno de cada 6 fumadores enciende su primer cigarrillo antes de que transcurran 5 minutos, y la mitad antes de la media hora. Un 50% de los fumadores nunca ha permanecido 7 ó más días sin fumar en los últimos 5 años y 30% no lo ha estado nunca. Pese a sus deseos e intentos por abandonar el tabaco, sólo la mitad de aquellos que han sido fumadores regulares se convierten en ex fumadores. 5

## **DESARROLLO**

### **¿Cómo y dónde actúa la nicotina en el cerebro?**

La nicotina ejerce acciones complejas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Es una amina terciaria que existe en sus dos formas isoméricas, pero el tabaco contiene sólo la forma más activa desde el punto de vista farmacológico, que es la levorrotatoria, llamada (*S*)-*nicotine*. Esta es una base débil, hidrosoluble y liposoluble con un índice de ionización de 8.0. La absorción va a depender del pH, así, la nicotina presente en los cigarrillos con un pH de 5.5, se va a absorber en el pulmón, (mayor toxicidad general y menor toxicidad local), mientras que la nicotina presente en pipas, puros, tabaco de mascar y rapé con un pH de 8,5 se va a absorber en las mucosas nasal y oral (mayor toxicidad local y menor toxicidad general). 9

Después de consumir un cigarrillo (el cual contiene de 0.5 a 1 mg de nicotina), alrededor de 25% de esta sustancia llega al cerebro en los siguientes 8 a 10 segundos, se somete a metabolismo hepático y tiene una vida media de dos horas aproximadamente. 4,5 Si la nicotina fuese administrada por vía endovenosa, el tiempo en que alcanzaría el sistema nervioso central sería entre 12-15 seg.

Su principal mecanismo de acción se basa en la activación de receptores colinérgicos de tipo nicotínico, ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico, pero, sobre todo, en el haz prosencefálico medio, que va desde el área tegmental ventral (ATV) a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo accumbens. Estas vías son fundamentalmente dopaminérgicas y se conocen como “ Circuitos de Recompensa” . 3

Muchas otras estructuras cerebrales están implicadas en las conductas adictivas:

a) Mecanismos neocorticales, implicados en fenómenos de procesamiento cognitivo complejo, como algunas memorias, la atribución subjetiva y el *craving* (deseo incontrolable de consumo).

b) El hipocampo y la amígdala, como responsables de los procesos de condicionamiento ambiental.

c) Estructuras motoras: el estriado dorsal (caudado-putamen), encargado de la formación de hábitos, vías estriatales que llegan a regiones ejecutivas cerebrales y la vía dopaminérgica nigroestriatal que podría participar en la sensibilización y el estrés.

d) Conexiones descendentes que pasan por la sustancia gris periacueductal y que probablemente median aspectos aversivos de la dependencia.

e) Estructuras diversas como las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, que participan en la activación cortical, el núcleo tegmental pedúnculo-pontino, responsable de las conductas reforzadas, y el *locus coeruleus*, y el núcleo noradrenérgico que tiene un papel relevante en el síndrome de abstinencia. 4

Los receptores nicotínicos están acoplados a canales iónicos. Un receptor nicotínico está formado por 5 subunidades que pueden ser diez del tipo alfa (del  $\alpha 1$  al  $\alpha 10$ ) y cuatro del tipo beta (del  $\beta 1$  al  $\beta 4$ ). La función de cada receptor depende de la concurrencia de algunas subunidades. Su principal expresión dentro del cerebro son las subunidades  $\alpha 4$ - $\beta 2$ , localizadas en las membranas somatodendríticas de las células dopaminérgicas en el área tegmental ventral; y  $\alpha 7$ , localizadas en las terminaciones glutamatérgicas que llegan a esa área. La exposición continuada de los receptores nicotínicos a agonistas lleva a una disminución de la respuesta con bloqueo de la transmisión sináptica, incluso aunque la concentración de agonistas disponible al receptor no varíe. La pérdida de respuesta por una exposición previa al agonista se llama desensibilización. Parte de la acción reforzadora puede deberse a esta desensibilización de los receptores nicotínicos. Los receptores formados por subunidades  $\alpha 4$ - $\beta 2$  se desensibilizan lentamente en tanto que los que están formados exclusivamente por subunidades  $\alpha 7$  se desensibilizan rápidamente. Cuando en un individuo prevalecen los primeros, entonces una misma dosis de nicotina ocupa un receptor por un período de tiempo mucho más largo y, por lo tanto, tendrá “menos necesidad” de fumar para nuevamente llenar esos receptores. Lo contrario ocurre en aquellos individuos que tienen el segundo tipo de receptores porque al estar libres, “requieren” ser llenados con más frecuencia y esto se traduce en un consumo mayor de cigarrillos. Una variante adicional es la distribución anatómica de los diferentes tipos de receptores: el tipo de receptores que se encuentran en el tálamo, son diferentes a los que se encuentran en la corteza cerebral, y a los del hipocampo. Esta variedad de posibilidades hace que los individuos entre sí, sean particularmente singulares y respondan de modo diferente a las modalidades de tratamiento que en la actualidad se les ofrece. 5

La nicotina también induce la liberación de otras sustancias, como adrenalina, serotonina, vasopresina, betaendorfinas, ACTH y cortisol. 3,4

La nicotina actúa como reforzador positivo directo, o sea, su consumo aumenta las posibilidades de que vuelva a ser consumido; en otras palabras, la conducta queda reforzada por sus consecuencias: es un *condicionamiento operante*, si éste no existe, no hay conducta de búsqueda y, por tanto, no existe dependencia alguna.

La nicotina se encuentra entre las sustancias más adictivas conocidas. Un gran número de personas desarrollan dependencia tras entrar en contacto con ella. Además, se conoce que presenta alta adictividad en los modelos animales de administración y que en humanos puede resultar tan adictiva como la heroína, la cocaína o el alcohol. 11

### **¿A qué se debe este potencial adictivo?**

Se sabe que la nicotina aumenta la concentración de dopamina extracelular en el núcleo *accumbens* al estimular los receptores nicotínicos. Esto activa el sistema mesolímbico dopaminérgico y produce una percepción de placer y felicidad, aumento de la energía y motivación, de la agudeza mental, aumento en la sensación de vigor y del despertar cognitivo, similar al producido por otras drogas adictivas, tales como la heroína y la cocaína. La nicotina también es un activador poderoso del *locus ceruleus*, y causa una liberación de norepinefrina que lleva a una activación y despertar generalizado del cerebro, aumento de la agudeza mental, concentración, mejoramiento de la capacidad de memoria y habilidad intelectual, y aumento de la habilidad para resolver problemas. Además, la norepinefrina reduce el apetito, lo que contribuye a que los fumadores tengan menor peso que los no-fumadores. 4,5,9,10

La estimulación del sistema cannabinoide se ha implicado recientemente en las propiedades reforzadoras de la nicotina. 10,12

Un grupo de investigadores de la División de Caltech ( California Institute of Technology ) en Pasadena y de las Universidades de Leipzig en Alemania y de Boulder, Colorado, Estados Unidos, produjeron una cepa mutante (alteración de un gen) de ratones, previamente sanos, en los cuales indujeron una mutación puntual única que determinó que las subunidades alfa 4 de los receptores colinérgicos nicotínicos se hacían hipersensibles a la acción de la nicotina. 13

Se deduce, por tanto, que existe una predisposición genética para el hábito de fumar, tal como ha sido demostrado ya en el caso del alcoholismo. Los fumadores son hipersensibles a la nicotina y obtienen mayor placer con su consumo, pero ello indica también mayor tolerancia y sensibilización con la administración crónica del alcaloide. Al igual que en otras adicciones, los efectos biológicos aislados de la nicotina no son suficientes para generar una dependencia; en su desarrollo intervienen también las características de la persona y del entorno. 5,13

Los deseos de consumir tabaco se suelen desencadenar por la presencia de determinados estímulos, que pueden ser externos (un cenicero, encender el ordenador, una canción, un anuncio, amigos que fuman, una llamada de teléfono, una taza de café) o internos (sensación de frustración, tristeza, ira, ganas de comer, etcétera), y no están necesariamente relacionados con las propiedades farmacológicas de la sustancia.

Al intentar dejar de fumar, estos estímulos aumentan las probabilidades de recaída ya que *señalan* el fumar y pueden precipitar deseos intensos y urgentes de fumar ( *craving*

). Así, al fumador le resulta difícil abandonar el hábito en un medio que le ofrece todas las oportunidades para fracasar. 5, 11

Durante la abstinencia a la nicotina se producen síntomas como enojo, irritabilidad, ansiedad, dificultad para la concentración, somnolencia, fatiga, aumento de peso, impaciencia e inquietud, que conducen a aflicción clínica significativa o deterioro social, ocupacional y de otras áreas importantes del funcionamiento. Esta sintomatología puede comenzar a partir de las primeras 24 horas de abstinencia y alcanza su nivel máximo entre la primera y segunda semanas; disminuye y desaparece hacia los 30 días de abstinencia total. El sustrato neurobiológico de este cortejo sintomático está dado por una hiperactividad dopaminérgica en el ATV que se acompaña de un descenso de dopamina a nivel del núcleo accumbens. Se detecta, asimismo, un incremento de dopamina en la corteza prefrontal y un incremento agudo de AMPc intracelular en ese núcleo, que ocasiona la liberación de dinorfinas que actúan sobre receptores kappa del ATV e inhiben la actividad de las neuronas dopaminérgicas en esta región. Se implican, además, un aumento de la actividad noradrenérgica en el locus ceruleus, en los núcleos noradrenérgicos espinales y en la amígdala extendida, así como un aumento de la tasa de liberación de serotonina en la amígdala extendida y en la corteza cerebral. 14

La acción conductual de la nicotina en humanos es muy sutil. Alivia el *stress* y la ansiedad, reduce la frustración, la cólera y los sentimientos agresivos y promueve un estado de relajación. Pero al igual que la cafeína provoca el menor deterioro conductual de todas las drogas adictivas. Excepto por el daño físico que se autoinfligen y por el daño que ocasionan a los fumadores pasivos; los adictos a la nicotina no representan una amenaza, como sí lo hacen los adictos a la heroína o a la cocaína. 11

## **Tratamiento**

En el abordaje del tabaquismo como problema de salud pública, deben considerarse medidas de tipo impositivas, legislativas, laborales y médicas. Entre las medidas más destacadas hay que citar las relacionadas con la información, por ejemplo, prohibición de su publicidad e inclusión de advertencias sobre los riesgos sanitarios derivados de fumar para aumentar la percepción de los riesgos; la prohibición de su consumo en lugares públicos, la creación de lugares libres de humo de tabaco y el aumento del precio . 15

Pero el impacto de estas políticas se vería muy reducido si no se acompaña de medidas encaminadas directamente a ayudar a los fumadores a dejar su dependencia. Entre ellas tienen un papel fundamental, el consejo médico que los facultativos de atención primaria, esencialmente, llevan a cabo con sus pacientes de una forma individualizada, las terapias de grupos en los centros públicos de salud, en las que participan psicólogos, y el cambio de conducta --que aunque esté condicionado por la ayuda del terapeuta y las herramientas que éste pueda ofrecerle-- debe realizarlo el propio paciente. La intervención farmacológica muchas veces es necesaria como sinergia en la eficacia junto al abordaje psicológico. 8,15

La eficacia de los tratamientos farmacológicos se mide por la tasa de abstinencia que se obtiene tras un año desde el inicio del tratamiento. La investigación disponible indica que, por ahora, ninguno de los métodos y terapias evaluados a través de ensayos

clínicos experimentales obtiene la abstinencia a largo plazo en el total de las personas tratadas. Los tratamientos farmacológicos se aplican solamente durante 2-3 meses, período en el que han demostrado eficacia. 8

Entre los fármacos más utilizados tenemos:

--Clonidina: Antagonista alfa-adrenérgico. Su efecto sobre el sistema simpático ayuda a atenuar la actividad asociada a la abstinencia y la avidez. Las dosis son variables y los resultados también. Su utilidad ha sido aceptada, pero deben considerarse los efectos colaterales que inducen, particularmente la hipotensión arterial y el síncope. 16

--Acetato de plata : Sustancia de uso local que, al entrar en contacto en la boca con el humo del tabaco, produce un sabor desagradable. Ha sido utilizado en diversos estudios con resultados muy variables y poca validación de los mismos. Su eficacia reside en la adhesión del paciente a su uso y requiere, además, de terapia de apoyo como medida de tratamiento. 16

--Lobelina: Alcaloide natural obtenido de la *Lobelia inflata* (tabaco hindú). Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la nicotina, pero al ser un agonista débil son menos potentes. Los estudios realizados hasta la fecha han aportado resultados poco favorecedores. 16

--Vacunas: La nicotina es una molécula pequeña con poca inmunogenicidad, por ello se ha de asociar a una proteína para que el organismo desarrolle anticuerpos frente al conjunto, los llamados anticuerpos-antinicotina. Los experimentos en roedores han mostrado que reduce la cantidad de nicotina presente en el SNC, reduce la actividad locomotora, así como la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* . En la actualidad, hay tres grupos internacionales trabajando sobre la vacuna antinicotínica. Los estudios en fase I y II han demostrado que es segura, aunque están pendientes de los resultados de los ensayos en fase III. Esta vacuna bloquearía las partículas de nicotina en el organismo con el objetivo de que no lleguen al cerebro ni, en las embarazadas, a la placenta. La estrategia tiene dos posibles vías de acción, el método tradicional de la vacuna, que provoca la producción de anticuerpos en el organismo, o su inoculación directa. 17,18

--Terapia sustitutiva de nicotina (TSN). Se aconseja su uso en fumadores de más de 10 cigarrillos/día y que no presenten contraindicaciones. Consigue duplicar la tasa de abstinencia a los 6 y 12 meses, con respecto al tratamiento con placebo. Sus resultados mejoran cuando se acompaña de una intervención de apoyo (consejo médico y/o terapia de apoyo). Se utilizan fundamentalmente parches, que liberan de 8-30 mg de nicotina, con una duración media de 9 semanas, (tasa de abstinencia de 17 % en un año) chicles (9 unidades diarias durante 3 meses (tasa de abstinencia de 8%). 5 , 19

--Bupropión hidrocloreuro (Anfebutamona): Es un antidepresivo, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, que bloquea la unión de la nicotina a las subunidades  $\beta 2$  de los receptores nicotínicos. Intervienen además mecanismos noradrenérgicos y/o dopaminérgicos. Parece ser más eficaz en el mantenimiento de la abstinencia entre los grandes fumadores, que los tratamientos derivados de la nicotina (tasa de abstinencia de 30% en un año). Se recomienda en una dosis inicial de 150 mg

durante 6 días y a partir de entonces, en 150 mg, dos veces al día; la duración del tratamiento total es de 7 a 9 semanas. 20

--Rimonabant: Es un antagonista de los receptores cannabinoides CB 1 , que se encuentra en fase experimental. El efecto de Rimonabant parece ser bloquear, de modo indirecto, la liberación de dopamina inducida por los agonistas cannabinoides endógenos (anandamidas); de ahí que sus efectos en el proceso de dejar de fumar dependen de la ausencia de sensación placentera asociado al estímulo que representa para los fumadores inhalar nicotina. Un estudio mostró que consiguió duplicar las tasas de éxito frente al grupo placebo, a la par que se obtenían diferencias significativas en el incremento del peso corporal. 5,21

--Vareniclina: Es un agonista del receptor nicotínico que se une a sus subunidades  $\alpha 4$  y  $\beta 2$  , compitiendo por el receptor con la misma nicotina. El compuesto activa al receptor de tal modo que disminuye la ansiedad asociada a la necesidad física por falta de la sustancia. De la misma forma, la activación de los receptores nicotínicos por parte del compuesto reduce los síntomas de abstinencia desarrollados por la interrupción de la autoadministración de nicotina que ocurre al fumar. Ensayos clínicos en fase II- III han demostrado que se obtiene tasas de abstinencia superiores a las obtenidas con tratamiento farmacológico convencional (TSN) o la combinación de TSN con terapia psicológica. En casos de recaídas, disminuye las sensaciones placenteras relacionadas con la estimulación del SNC por la nicotina. 5,21

--Inhibidores del enzima CYP2A6: La nicotina se metaboliza fundamentalmente por el citocromo P 450 (CYP2A6). Esta es una enzima que presenta polimorfismo y se observa que las isoformas menos eficientes o más defectuosas se asocian con una menor probabilidad de volverse dependiente, así como con una menor toxicidad cancerígena del tabaco. Al impedir el metabolismo de la nicotina, se potencia su acción y se consigue que se fume menos. Esto ha llevado a postular que los inhibidores de este enzima podrían ser utilizados en el tratamiento del tabaquismo como un abordaje de reducción de daños. Los inhibidores de la CYP2A6 potenciarían la eficacia de las diversas modalidad de terapia sustitutiva. 22

## CONCLUSIONES

Para tratar eficazmente el tabaquismo, éste debe ser considerado un trastorno adictivo. Actualmente existe una amplia gama de recursos terapéuticos para el tratamiento de la adicción al tabaco. Las intervenciones pueden dividirse en conductuales y farmacológicas, y dentro de las primeras debemos considerar el consejo médico y el trabajo en grupo a través de la terapia cognitivo-conductual. Los cambios moleculares que subyacen a esta drogodependencia, son blanco fundamental para la inserción de compuestos farmacológicos útiles en su tratamiento, entre los que muestran mayor eficacia la terapia de reemplazo con nicotina y los fármacos antidepresivos.

### **ABSTRACT:** Nicotine and addiction

Smoking must be considered as a drug dependence. Nicotine is its main psychoactive ingredient and it owes its addictive properties to the increase of dopamine liberation in

the reward circuits, due to its agonist action on the nicotinic cholinergic receptors. Non direct stimulation over other neurotransmission systems, such as the noradrenergic and cannabinoid, has been involved in its reinforcing propeties. The main of this paper is to express the molecular approach of smoking , which uncovers the susceptible targets to be modified by pharmacological interventions. The current strategies include the substitutive therapy with nicotine, the use of antidepressants and the development of vaccines. The treatment of the smoking habit involves a series of regulations and legislations ; must of all, it involves a change of behavior, which in conjunction with the pharmacological support, it is an efficacious way of reducing the morbidity and mortality derived from tobacco at a short and a long term.

**Key words:** Nicotine, Addiction, Drug Dependence, Nicotine Receptor, Dopamine, Reward circuits.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sobre el tabaco. CAPLA. Disponible en: <http://www.trabajosindrogas.com.ar/>
2. Castro Medel Osviel. Un material de consulta para fumadores a temprana edad “ Quemados” en la juventud . Mayo 2005 . Disponible en: [http://www.cntv.islagrande.cu/vs\\_cnc.htm](http://www.cntv.islagrande.cu/vs_cnc.htm)
3. Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez J. Farmacología Humana. 1997; Cap. 33. Disponible en CD-ROM.
4. Otero M, Ayesta FJ. El tabaquismo como trastorno adictivo. Trastornos Adictivos 2004;6(2):78-88.
5. Guías Mexicanas para el Tratamiento del Tabaquismo. Un Consenso Nacional de Expertos. Neumología y Cirugía de Tórax. 2005;64(S2): Disponible en: <http://www.medigraphic.com/>
6. Merlo E, Heidbreder C, Mugnaini M, Teneggi V. Molecular and behavioral aspects of nicotine dependence and reward. In: Maldonado R, ed. Molecular biology of drug addiction. Totowa , NJ : Press; 2002, p.315-38.

7. Gutiérrez Maydala A. Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. Rev Cubana Med. 2003;42(5).
8. Bedialauneta A, De La Rosa L, Ayesta FJ. Control del tabaquismo. Perspectivas futuras. Trastornos Adictivos. 2004;6(2):125-34.
9. Nerín de la Puerta. Mecanismos de la adicción a la nicotina. Prev Tab. 2002;4(Supl. 1):22.
10. Cami J, Farré M. Drug addiction. Sept 4, 2003;349(10):975-986. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/349/10/970>
11. Goldstein A. Adicción. Cap. 8. Barcelona: Ed. en Neurociencias, S.L.; 1995, p:113-124.
12. Picciotto MR, Corrigan WA. Neuronal systems underlying behaviors related to nicotine addiction: neural circuits and molecular genetics. J Neurosci. 2002;22:3338-3341.
13. Genes y adicción a nicotina. Iladiba Disponible en: <http://www.iladiba.com.co/revista/2004/04/default.asp>
14. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. Rev Neurol. 2002;34(7):659-664.
15. Antoñanzas F, Portillo F. Evaluación económica del empleo de terapias farmacológicas para la cesación en el hábito tabáquico. Gac Sanit. 2003;17(5):393-403.
16. El tratamiento del tabaquismo. Una necesidad. Mayo 2005. Disponible en: <http://salud.discapnet.es/el+tabaquismo.htm>

17. Kantak KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option? *Drugs*. 2003;63:341-52.

18. Pentel P, Malin D. A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration*. 2002;69:193-7.

19. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD000146.

20. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD000031.

21. Ayesta FJ, Corral LP, Martín F. Futuros avances en el abordaje y tratamiento del tabaquismo. *Cardiovasc Risk Factors*. 2003;4:256-60.

22. Sellers EM, Tyndale RF, Fernández LC. Decreasing smoking behavior and risk through CYP2A6 inhibition. *Drug Discov Today*. 2003;8:487-93.