

Del consumo ocasional del tabaco a la adicción a la nicotina

From occasional tobacco use to nicotine addiction

Shadye Matar-Khalil¹, Carolina Piedrahita Vallejo², Claudia Juárez Portilla³

Resumen

Introducción. El consumo ocasional de nicotina puede generar una dependencia o adicción, siendo detectable mediante modificaciones en los mecanismos neurobiológicos. **Objetivo.** Contextualizar del consumo a la adicción e identificar teóricamente el mecanismo neurobiológico de transición del consumo regular del tabaco a la adicción de la nicotina. **Metodología.** Se realizó una búsqueda de artículos en inglés y español usando diferentes bases de datos y combinaciones de palabras clave, se seleccionaron los artículos que describieran las características de los procesos neurobiológicos implicados en el uso o consumo intermitente del tabaco a la adicción a la nicotina como el tema principal. **Resultados.** El número de investigaciones relacionados a este tema es reducido, aún más en relación con la descripción de los procesos y cambios neurales de la adicción a la nicotina. La adicción a las drogas es un proceso neuroconductual complejo que altera los circuitos del sistema de motivación-recompensa del cerebro, por la disminución de la dopamina y la afectación en la regulación del glutamato en los ganglios basales y extensión de la amígdala se asocia con el craving, la anticipación y el déficit en la función ejecutiva. **Conclusiones.** El tabaco está considerado como una droga legal, por lo que su consumo pareciera ser inofensivo. Sin embargo, las evidencias muestran que su consumo a largo plazo tiene consecuencias graves en la salud de los individuos. El entender cómo cambia el hábito de fumar ocasionalmente al consumo crónico nos hace más conscientes sobre las adaptaciones en el cerebro

Palabras claves: tabaquismo, nicotina, síndrome de abstinencia a sustancias, neurobiología, plasticidad neuronal.

1. Universidad Indoamérica, Facultad de Ciencias Humanas y de la Salud, Psicología, Ecuador.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2250-9794>

2. Universidad Nacional Abierta y a Distancia, Escuela de Ciencias Sociales, Artes y Humanidades, Psicología, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8095-9830>

3. Laboratorio de Biomedicina integral y Salud. Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad Veracruzana, México.
ORCID :<https://orcid.org/0000-0003-2215-058X>

Correspondencia: sharomakha@gmail.com

► <https://doi.org/10.22490/24629448.6592>

Recibido: 08/03/2022
Aceptado: 30/05/2022

Abstract

Introduction. The occasional consumption of nicotine can generate a dependency or addiction, being detectable through changes in neurobiological mechanisms. **Objective.** Contextualize from consumption to addiction and theoretically identify the neurobiological mechanism of transition from regular tobacco use to nicotine addiction. **Methodology.** A search for articles in English and Spanish was carried out using different databases and combinations of keywords, articles that described the characteristics of the neurobiological processes involved in the use or intermittent consumption of tobacco and nicotine addiction were selected. as the main theme. **Results.** The number of investigations related to this topic is reduced, even more in relation to the description of the processes and neural changes of nicotine addiction. Drug addiction is a complex neurobehavioral process that alters the circuits of the motivation-reward system of the brain, due to the decrease in dopamine and the affectation in the regulation of glutamate in the basal ganglia and extension of the amygdala is associated with the craving, anticipation, and deficits in executive function. **Conclusions.** Tobacco is considered a legal drug, so its consumption seems to be harmless. However, the evidence shows that its long-term consumption has serious consequences on the health of individuals. Understanding how occasional smoking changes to chronic use makes us more aware of adaptations in the brain.

Keywords: tobacco use disorder, nicotine, substance withdrawal syndrome, neurobiology, neuronal plasticity.

Introducción

El tabaquismo también denominado trastorno por consumo de tabaco (TUD) es la principal causa de muerte evitable en los países desarrollados (1), en el caso de la Región de las Américas, se le atribuyen 1 millón de muertes cada año (2). Además, un 25-35 % de las personas que consumen tabaco en forma habitual reúne los criterios para considerarse una dependencia a la nicotina (3). Ahora bien, en la población humana el 15 % de consumidores de drogas desarrollan una

adicción patológica, esta cifra aumenta de forma sustancial con relación a la nicotina, ya que el 30 % de quienes inician a fumar, desarrollan la adicción (3-5) convirtiéndolo en una problemática de salud pública, aumentando los costos en la prevención, promoción y mitigación de los factores de riesgo asociados a la dependencia como una enfermedad (6).

De esta manera, según las metas de los Objetivos de Desarrollo Sostenible – ODS los gobiernos deben fortalecer la prevención y

el tratamiento del abuso de sustancias adictivas (7), según la Organización Panamericana de Salud – OPS (8), la población más afectada apunta a los jóvenes, y para el 2030 dicha situación representará un costo aproximado del 3% del producto interno bruto –PIB a los gobiernos (9).

El consumo del tabaco se asocia con enfermedades no transmisibles, tales como las vasculares, las respiratorias, la diabetes y especialmente el cáncer (10, 11), debido a que el humo del cigarrillo contiene 7000 compuestos químicos diferentes, de los cuales se ha comprobado que aproximadamente al menos 70 de ellos son carcinógenos para el humano, como los son: el arsénico, el benceno, el formaldehído, el plomo, la nitrosamina y el polonio (13).

Asimismo, las consecuencias del consumo del tabaco están asociadas al consumidor pasivo, además de tener un efecto sedante (13), la prevalencia en diagnósticos clínicos pulmonares, cardíacos y cancerosos en esta población es también representativa (14); si bien, no requiere de su autoadministración voluntaria, la nicotina puede ser absorbida por las mucosas de la nariz, la boca y por la piel, aumentando también, el número de muertes prematuras, así como el incremento de riesgo de muerte súbita del lactante, por lo cual se han promulgado leyes para proteger la salud (15).

Por otra parte, aunque la influencia adictiva del tabaco ya es aceptada hace muchos

años, los actuales conceptos sobre la adicción a la nicotina se han basado en el conocimiento de la neurotransmisión. Además, el estudio de modelos animales, replica las características clave de la dependencia de la nicotina, lo cual, han llevado a importantes avances en la comprensión de los mecanismos moleculares, celulares y de sistemas de la adicción a la nicotina (16, 17). Por lo anterior, se ha hipotetizado que el uso regular del tabaco podría convertirse, en la mayoría de los consumidores, en una dependencia o adicción, sustentada por la plasticidad neuronal. Por tanto, este trabajo tiene como objetivos contextualizar el consumo de tabaco e identificar teóricamente los mecanismos cerebrales de transición de su consumo ocasional a la adicción de la nicotina.

Metodología

Se realizó una revisión de literatura, de artículos en inglés y español publicados entre enero de 2011 a septiembre de 2022 en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Medline, PubMed, Wef of de Science, Dianetl y Google Scholar, usando los términos de búsqueda: “tabaco” “adicción” “nicotina”, “neurobiología”, “cambio en el consumo de drogas intermitente a regular” “plasticidad neuronal”. Los artículos incluidos en esta revisión fueron aquellos escritos en inglés o en español, los completamente disponibles que describieran las características de los procesos neurobiológicos implicados en el uso o consumo intermitente del taba-

co a la adicción a la nicotina como el tema principal, así como también aquellos estudios realizados en humanos y en modelos animales. Los artículos fueron descartados bajo los siguientes criterios: si en ellos no se describen mecanismos neuronales de la adicción a la nicotina, artículos que validan métodos, estudios de caso, así como las revisiones, entradas a enciclopedias, capítulos de libro, resúmenes de conferencias, editoriales, mini revisiones, noticias.

Contextualización, del consumo a la adicción

La adicción puede iniciar con cualquier tipo de sustancia, y etapa de la vida (18). Es concebida como una enfermedad y está clasificada en cuatro tipos: 1) sustancia química (ilegal, legal, industrial, floklórica), 2) conectiva (video juegos, redes sociales y navegación al internet), 3) lúdica (juegos de apuesta o azar) y 4) social (velocidad, música, trabajo, poder, pareja, sexo, dinero, actividades de alto riesgo y teleadicción) y posee una etiología multicausal: ecológica, familiar, socioeconómica, cultural, geopolítica, biogenética, psíquica, farmacológica y neurobiológica (19).

En el CIE-11 se ha identificado que las adicciones están agrupadas como trastornos dados a partir del uso y abuso de las sustancias psicoactivas, así como los trastornos debidos a conductas adictivas que se desarrollan como resultado de comportamientos espe-

cíficos de recompensa y refuerzo repetitivos (20). Por otra parte, en la guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5TM de la American Psychiatric Association 2014 (21) se reportan trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, como destructivos del control de los impulsos y de la conducta. Los relacionados con sustancia se dividen en dos grupos, los trastornos por consumo de sustancias y los inducidos por sustancias que involucran diez clases de diferentes drogas, como lo son: alcohol, cannabis, cafeína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, estimulantes (anfetaminas, cocaína y otros estimulantes), tabaco y otras sustancias (sustancias desconocidas).

Sin embargo, durante el año 2020, se reportaron Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS), tales como sintéticas, estimulantes, cannabinoides, alucinógenas y depresoras (opioides y benzodiazepinas); son definidas como un grupo heterogéneo de sustancias, en donde la toxicidad y los síndromes de dependencia deben ser atendidos en: atención primaria, emergencias, hospitalización psiquiátrica y atención comunitaria (22).

Por su parte, López (23) plantea una clasificación de las NPS basados en lo que señala la Oficina de las Naciones Unidas para la Droga y el Crimen (UNODC) y la Comisión Global sobre la política de drogas respecto su uso farmacológico, origen o situación legal, refiriendo las siguientes

sustancias: alucinógenas (disociativas y cannabinoides), legales, medicinales, naturales, antipsicóticas, esteroides, opioides, narcóticos, anabólicos y no regulados. Cabe considerar que, los consumidores desconocen las NPS, ya que algunas son puras y otras sintéticas.

Diversos estudios han referido que los cambios en el individuo producto del consumo de sustancias lo llevarán a la dependencia y al implementarse un tratamiento de tipo farmacológico o psicológico para cesar el consumo, el individuo experimentará el síndrome de abstinencia (24).

El síndrome de abstinencia es identificado como el conjunto de síntomas que genera un adicto tras la suspensión o reducción de consumo de una droga ya sea de manera voluntaria o involuntaria. Además, genera malestar y dificultad para dejar de consumir la sustancia psicoactiva; aunado al síndrome, también se presenta el *craving* (término en inglés que se refiere al deseo intenso que el sujeto experimenta para consumir drogas).

Ahora bien, el *craving*, en la adicción a la nicotina es comprendido como la ansiedad o deseo intenso de consumo, es un refuerzo negativo para aliviar los síntomas producidos por la abstinencia, después de 8 a 12 horas sin fumar. Varios autores (25, 26) se han interesado por el papel del *craving* en la adicción y la modificación en la conducta, notando precisamente que éste es el factor

principal por el cual los pacientes dejan el tratamiento de desintoxicación, determinando entonces el mantenimiento de la abstinencia.

Además, los trastornos relacionados con el tabaco, por la adicción a la nicotina, provocan un deterioro clínicamente significativo en el individuo (21), en donde las alteraciones de los mecanismos cerebrales se han adaptado a la presencia de la sustancia, apareciendo diversos síntomas, náuseas, sudor, temblor, insomnio, entre otros (27).

¿Cómo ejerce sus efectos la nicotina? Cabe mencionar que la vía de administración es la ruta por la que una sustancia es introducida al organismo, lo que afecta directamente la biodisponibilidad del mismo, determinando el inicio y la duración del efecto (28). Las SPAs deben cruzar la barrera hematoencefálica para poder llegar al cerebro y, así, desencadenar sus efectos centrales (29). Así que la propensión a desarrollar adicción, a una droga en particular, depende de la rapidez con que la sustancia llegue al cerebro, (30, 31).

Después de una inhalación, la nicotina es absorbida por los pulmones, ingresando a la circulación venosa pulmonar y posteriormente a la circulación sanguínea arterial, desde aquí es transportada y niveles altos llegan al cerebro. Por tanto, la nicotina atraviesa la barrera hematoencefálica en tan solo 10 segundos posteriores a la inhalación;

la inhalación de nicotina, contenida en el humo del tabaco, se considera más adictiva que otras formas de consumo, y a su vez la vía con mayor potencial reforzador, llevando a un estado de dependencia (32). Además, la biodisponibilidad de nicotina en la sangre es de alrededor de dos horas, tiempo que podría fluctuar por el número de cigarrillos fumados durante el día (33,34). Aunque desde algunos años, los consumidores han optado por el uso de cigarrillos electrónicos u otros sistemas electrónicos de liberación de nicotina, desde los cuales obtienen dosis únicamente de nicotina (35-39).

Finalmente, como en cualquier adicción, incluida a la nicotina, se identifican los procesos de reforzamiento positivos, el valor de los incentivos y el grado de motivación que despliegan los consumidores ante sensaciones placenteras, y recientemente, con el acceso a los sistemas electrónicos de liberación de nicotina se ha podido evaluar la preferencia entre el sabor del tabaco versus otros sabores, lo que podría consolidar el reforzamiento positivo (40). Así, el reforzamiento positivo refleja los efectos inherentemente gratificantes y agradables que aumentan la probabilidad de autoadministración. Sin embargo, en el año 1974, Rusell reportó el reforzamiento negativo como un efecto de la nicotina para aliviar el estado afectivo desagradable inducido por los déficits cognitivos y otros síntomas negativos asociados con la abstinencia a esta sustancia (41).

Neurobiología de la adicción a la nicotina

Los factores psicológicos y neurobiológicos que subyacen al consumo de drogas y el refuerzo de ese comportamiento han sido examinados usando animales de laboratorio. Los protocolos incluyen el entrenamiento de roedores para autoadministrarse nicotina, lo que ha contribuido a investigar tanto los aspectos psicológicos como sustratos neuronales que participan en el refuerzo de la nicotina y que depende de la estimulación de las neuronas dopaminérgicas mesocorticolímbicas (16).

Además, en los modelos animales también se ha podido observar la regulación positiva de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR), en donde, los resultados sugieren que la exposición prolongada a una concentración de nicotina del fumador aumenta la unión y, posiblemente el número, de nAChR excitables, que podría jugar un rol temprano en la expresión del síndrome de abstinencia por la nicotina (16, 42).

Entonces, desde el punto de vista biológico y ambiental, la adicción a las drogas representa una desregulación de los circuitos motivacionales causada por una combinación de incentivos, hábitos-comportamientos, déficit de recompensa y exceso de estrés, en donde la función ejecutiva está comprometida (43).

La perspectiva neurobiológica expone el consumo de drogas de abuso por los mecanismos cerebrales del sistema de motivación-recompensa ya descritos por Olds y Milner desde el año 1954. Esto es, que las neuronas dopaminérgicas agrupadas en el área tegmental ventral – ATV, “(...) se proyectan al núcleo accumbens (NAcc) y a la amígdala (AMI), constituyendo la vía mesolímbica, y a la corteza prefrontal (CPF) constituyendo la vía mesocortical, en donde la dopamina ejerce su acción sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2 expresados en las neuronas del NAcc y sobre terminales glutamatérgicas que llegan de otras estructuras, como la CPF y la AMI” (44).

El incremento de receptores nicotínicos es reconocido como *up-regulation*, entonces, cuando un fumador retoma el consumo de la nicotina se encuentra con más receptores ávidos (*up-regulation*), incrementando el consumo, para sentirse mejor. Por lo cual, la abstinencia surge por la disminución de los niveles de recepción cerebral de los principales neurotransmisores asociados a la adicción de la nicotina (45).

Asimismo, se han identificado cargas moleculares y neuroquímicas en los ganglios basales y la amígdala extendida, proporcionando información clave sobre la vulnerabilidad, resiliencia, tratamiento y recuperación de la adicción. La intoxicación implica un aumento en la dopamina y los péptidos opioides en los ganglios basales, mientras

que, el aumento de los estados emocionales negativos en la abstinencia se relaciona con una disminución de la dopamina en el sistema de recompensa y un reclutamiento de neurotransmisores de estrés cerebral (corticotropina y dinorfinas) en los neurocircuitos de la amígdala extendida (43) y otras zonas, como el hipocampo (46).

En ese sentido, la adicción a las drogas es un proceso neuroconductual complejo que altera los circuitos del sistema de recompensa del cerebro. Además, de manera simultánea se producen alteraciones en la transcripción de genes, acumulando proteínas de larga duración que sensibilizan el sistema de recompensa, es por ello, que pequeños estímulos químicos pueden reactivar comportamientos adictivos, incluso después de largos periodos de abstinencia, y pueden ser transmitidos a los descendientes (43).

Lo anterior conlleva en el tiempo, a que el cerebro requiera una nueva homeostasis que incluye la administración regular de nicotina para evitar que ocurran los síntomas de abstinencia, afectando los circuitos de motivación, memoria y aprendizaje. Más aún, la adicción de fumar se aumenta por la conexión con varios estados de ánimo, la circunstancia en que se fuma y el medio externo, por ejemplo, hábitos de fumar al momento de tomar el café, leer, al sentirse triste, cuando se tiene dificultad para la concentración, entre otras. Ello implica una

alta sensibilidad a las señales relacionadas con el tabaquismo (44) y es en el epitalámo, específicamente en el complejo habenular y el núcleo interpenduncular conectados a través del fasciculus retroflexus los que regulan la dosificación y los síntomas de la abstinencia de la nicotina (27).

Asimismo, las adaptaciones neurobiológicas por exposición a la nicotina tienen manifestaciones conductuales asociadas con un mayor riesgo de adicción, una alta impulsividad, como la búsqueda de novedad. Entonces, se ha demostrado según Kolokotroni y colaboradores (45) que la administración crónica de nicotina aumenta el comportamiento impulsivo (46).

Para finalizar, en el *craving*, el déficit de la función ejecutiva y la anticipación lleva a la desregulación de las proyecciones aferentes desde la corteza prefrontal a la ínsula, lo que implica afectación en la regulación del glutamato en los ganglios basales y extensión de la amígdala (47-49).

Conclusiones

En la revisión de literatura se observa la poca investigación y producción respecto a la neurobiología de la adicción a la nicotina en los últimos 11 años. La abstinencia por tabaco surge por la disminución de los niveles de recepción cerebral de los principales neurotransmisores asociados al consumo de la nicotina, siendo la dopamina la sustancia

química más importante en la generación de la adicción; además, del consumo ocasional del tabaco a la adicción a la nicotina se puede evidenciar implicaciones biológicas como ambientales.

El entender cómo cambia el hábito de fumar ocasionalmente al consumo crónico, desde los conocimientos neurobiológicos, nos hace más conscientes sobre las adaptaciones en el cerebro y desde el ámbito de las políticas públicas (50), es importante considerar que debe entenderse el problema desde sus raíces para poder desarrollar programas que contrarresten el uso de este tipo de sustancia lúdica, así como para el tratamiento de los consumidores crónicos.

Referencias

1. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403-414. doi: 10.2174/1570159X15666171103152136. PMID: 29110618; PMCID: PMC6018192
2. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. 2019. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15229:tobacco-kills-one-person-every-34-seconds-in-the-americas&Itemid=1926&lang=es
3. Hughes JR, Gust SW, Pechacek TF. Prevalence of tobacco dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1987; 114: 205-8.
4. Nexar-Qh J, Caleiro Seixas AE. Influencia adrenérgica y colinérgica sobre la producción de especies reactivas de oxígeno en neutrófilos humanos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2019;36(1):54-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmpesp.2019.361.4026>

5. Torres G, Fiestas F. Efectos de la marihuana en la cognición: una revisión desde la perspectiva neurobio-lógica. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2012;29:127–34.
6. Organización Panamericana de Salud. [Internet]. 2014. Compendio de Indicadores: Plan Estratégico de la OPS 2014-2019. Disponible en: https://iris.paho.org/789275322659_spa
7. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. La dimensión de salud pública del problema mundial de las drogas. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/251180>
8. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Abuso de sustancias. [citado el 10 de mayo de 2021]. 2016. Disponible en: www.paho.org/es/temas/abuso-sustancias
9. Pichon-Riviere A, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Reynales-Shigematsu LM, Teixeira Pinto M et al. Impacto económico del tabaquismo en los sistemas de salud de América Latina: un estudio en siete países y su extrapolación a nivel regional. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(4):213–21.
10. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. January 2020. doi:10.1177/2045125320967197
11. Fernández González EM, Figueroa Oliva DA. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2018;17(2):225–35.
12. Organización Panamericana de la Salud. [31 de mayo de 2019]. Día mundial sin tabaco, 2019. <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2019/05/31/default-calendar/world-no-tobacco-day>
13. Méndez, M., Ruiz, A., Prieto, B., Romano, A., Caynas, S., y Prospero, G. El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud Mental*. 2020;33, 451-456.
14. Diaz, G., Blanco J., Ortiz G. Características de los pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar que requirieron unidad de cuidado intensivo. Poster presentado en XVI Congreso Colombiano de Neumología y Cirugía de Tórax. *Rev Colombiana de Neumología*. 2015. 27(3): 133-219.
15. Organización Panamericana de Salud. Tabaco. [Internet]. 27 de julio de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
16. Dani JA, Jenson D, Broussard JI, De Biasi M. Neurophysiology of nicotine addiction. *Journal of addiction research & therapy*. 2011 Apr 20(1)
17. Dani, John A. “Neuronal nicotinic acetylcholine receptor structure and function and response to nicotine.” *International review of neurobiology* 124 (2015): 3-19.
18. Medina-Mora ME, Real T, Villatoro J, Natera G. Las drogas y la salud pública: ¿hacia dónde vamos?. *salud pública de méxico*. 2013;55:67-73.
19. Nizama Valladolid M. Innovación conceptual en adicciones: Primera parte. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2015 Jan;78(1):22-9.
20. Basarán MT, Flórez G, Seijo P, García JB. ¿Mejora la CIE-11 los propósitos epidemiológicos y nosológicos de los Trastornos mentales, del comportamiento y del desarrollo? *Adicciones*. 2019 Jul 1;31(3):183-8.
21. DSM V. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM V. EE. UU: Asociación americana de psiquiatría. Recuperado de <http://www.Adaptaciones curriculares.com/Teoria>. 2014;208.
22. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2020 Dec;10:2045125320967197.
23. López Rabuñal Á. Evaluación de la exposición prenatal a tabaco, psicofármacos y nuevas sustancias psicoactivas (NPS) mediante el análisis de meconio. 2021
24. Gersberg L, Trimboli A, Amador G, Placencia ID, Faur R, del Giorgio A, Guzmán GG, Isolabella M, Kameniecki MA, Lauriti S, Duran DM. Clínica de las adicciones. Mitos y prejuicios acerca del consumo de sustancias: Intervenciones, abordajes, proyectos y dispositivos. *Noveduc*; 2020 Nov 1.
25. Chesa Vela D, Elías Abadías M, Fernández Vidal E, Izquierdo Munuera E, Sitjas Carvacho M. El craving, un componente esencial en la abstinencia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2004 Mar (89):93-112.

26. Leiva-Gutiérrez J, Urzúa A. Craving en adicciones conductuales: propuesta de un modelo teórico explicativo en la adicción a Facebook y mensajería instantánea. *Terapia psicológica*. 2018 Apr;36(1):5-12.
27. Rodríguez Seoane E, Plaza Andrés A. Manual de enfermería en adicciones a sustancias y patología dual. Ediciones Díaz de Santos; 2018.
28. Ruiz ME, Scioli Montoto S. Routes of Drug Administration. En: *ADME Processes in Pharmaceutical Sciences*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 97–133.
29. Devadasu VR, Deb PK, Maheshwari R, Sharma P, Tekade RK. Physicochemical, Pharmaceutical, and Biological Considerations in GIT Absorption of Drugs. *Dosage Form Design Considerations*. 2018;149–78.
30. Pastor V, Justes PV, Corapi E, Bernabeu RO. La adicción a la nicotina: vulnerabilidad, epigénesis y modelos animales de estudio. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento (RACC)*. 2013;5(2).
31. Galvalisi M, Prieto JP, Martínez M, Abin-Carriquiry JA, Scorza C. Caffeine induces a stimulant effect and increases dopamine release in the nucleus accumbens shell through the pulmonary inhalation route of administration in rats. *Neurotox Res [Internet]*. 2017;31(1):90–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-016-9667-8>
32. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):29–60. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2
33. Bozinoff N, Le Foll B. Understanding the implications of the biobehavioral basis of nicotine addiction and its impact on the efficacy of treatment. *Expert review of respiratory medicine*. 2018 Sep 2;12(9):793-804.
34. Klink ME, Jónsdóttir H. Smoking addiction in chronic obstructive pulmonary disease: Integrating neurobiology and phenomenology through a review of the literature. *Chronic respiratory disease*. 2014 Nov;11(4):229-36.
35. Addicott MA, Sutfin EL, Reynolds LM, Donny EC, Matich EK, Hsu P-C. Biochemical validation of self-reported electronic nicotine delivery system and tobacco heaviness of use. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000604>
36. Asfar T, Jebai R, Li W, Oluwole OJ, Ferdous T, Gautam P, et al. Risk and safety profile of electronic nicotine delivery systems (ENDS): an umbrella review to inform ENDS health communication strategies. *Tob Control* . 2022;tobaccocontrol-2022-057495. Disponible en: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2022/09/07/tc-2022-057495.abstract>
37. Levy DT, Gartner C, Liber AC, Sánchez-Romero LM, Yuan Z, Li Y, et al. The Australia smoking and Vaping Model: The potential impact of increasing access to nicotine vaping products. *Nicotine Tob Res*. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntac210>
38. Han D-H, Cho J, Harlow AF, Tackett AP, Vogel EA, Wong M, et al. Young adults' beliefs about modern oral nicotine products: Implications for uptake in nonvapers, dual use with e-cigarettes, and use to reduce/quit vaping. *Exp Clin Psychopharmacol* . 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000595>
39. Felicione NJ, Kaiser L, Leigh NJ, Page MK, Block AC, Schurr BE, et al. Comparing POD and MOD ENDS users' product characteristics, use behaviors, and nicotine exposure. *Nicotine Tob Res*. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntac211>
40. Peasley-Miklus C, Klemperer EM, Hughes JR, Villanti AC, Krishnan-Sarin S, DeSarno MJ, et al. The interactive effects of JUUL flavor and nicotine concentration on addiction potential. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000591>
41. Japuntich SJ, Piper ME, Leventhal AM, Bolt DM, Baker TB. The effect of five smoking cessation pharmacotherapies on smoking cessation milestones. 2014.
42. Xiao C, Zhou C-Y, Jiang J-H, Yin C. Neural circuits and nicotinic acetylcholine receptors mediate the cholinergic regulation of midbrain dopaminergic neurons and nicotine dependence. *Acta Pharmacol*. 2020;41(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-019-0299-4>
43. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016 Aug 1;3(8):760-73.
44. Díaz MM, Contreras AE, Gómez BP, Romano A, Caynas S, García OP. El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud mental*. 2010;33(5):451-6.

45. Corvalán MP. El tabaquismo: una adicción. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2017 Sep;33(3):186-9.
46. Palmisano AN, Gould TJ, Astur RS. The effect of acute nicotine administration on human delay cued and context fear conditioning. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/pha0000592>
47. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019 Sep;1451(1):5-28.
48. Volkow ND, Tomasi D, Wang G-J, Logan J, Alexoff DL, Jayne M, et al. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry*. 2014;19(9):1037–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.58>
49. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* . 1997;386(6627):830–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/386830a0>
50. Matar-Khalil S, Piedrahita CV, Portilla CJ. Adicción a la nicotina: la necesidad de articular las ciencias básicas con las políticas en salud pública. *wpecisa* 2022;(4). Disponible en: https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/wp_ecisa/article/view/5816