



## EFECTOS NEUROBIOQUÍMICOS DE LA NICOTINA EN EL CEREBRO HUMANO

Khalil Tanja Aguilera<sup>1</sup>, Lic. Carina María Quintero Lores<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de 1<sup>er</sup> Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Filial de Ciencias Médicas "Fermín Valdez Domínguez", Baracoa.

<sup>2</sup>Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Tutora de la Investigación. Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Filial de Ciencias Médicas "Fermín Valdez Domínguez", Baracoa.

Correspondencia a: Khalil Tanja Aguilera. Correo electrónico: [annalye.gtm@infomed.sld.cu](mailto:annalye.gtm@infomed.sld.cu)

Recibido: 4 de septiembre de 2015

Aceptado: 17 de enero de 2016

**RESUMEN**

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir los efectos neurobioquímicos de la nicotina en el cerebro humano. A través de la búsqueda en páginas nacionales e internacionales, así como en la literatura impresa disponible, se consultaron alrededor de 40 fuentes, lo que permitió la confección de seis tópicos donde se explican las causas de la adicción al tabaco. El tabaquismo es realmente una enfermedad, y su influencia deviene de la nicotina, quien afectando el estado bioquímico normal de centros nerviosos importantes como el noradrenérgico y el dopaminérgico, genera la dependencia del tabaco.

Palabras clave: nicotina; tabaco; trastornos relacionados con sustancias

**ABSTRACT**

A literature review was conducted to describe the neurobiochemical effects of nicotine on the human brain. Through search national and international pages and in printed literature available, about 40 sources were consulted, which allowed the preparation of six topics where the causes of addiction to snuff explained. Smoking is really a disease, and its influence comes from nicotine, which affecting the normal biochemical state of important nerve centers such as the noradrenergic and dopaminergic generates dependence snuff.

Key Words: nicotine; tobacco; substance-related disorders

**INTRODUCCIÓN**

El tabaquismo, considerado como la gran epidemia del siglo XXI, es una de las enfermedades más letales que afecta al mundo de nuestros días, la responsable de 1 por cada 10 muertes en personas adultas. Se cree que en el año 2030 la cifra llegará a 1 de cada 6, lo que equivale a 10 000 000 de defunciones anuales.<sup>1, 2</sup>

Las muertes por tabaquismo superan todas las cifras de las causadas por guerras, catástrofes, tráfico, terrorismo, SIDA y otras drogas, y alcanzan cifras tan

alarmantes como 625 000 fallecidos por año, de los cuales 430 000 pertenecen a los Estados Unidos, 150 000 a América Latina y el Caribe, y 45 000 a Canadá<sup>1</sup>. Según declaraciones recientes del Ministerio de Salud Pública, el 15 % de la mortalidad en Cuba es causada por el tabaquismo, lo que significa la muerte de 13 300 personas; mientras otras 1 500 mueren cada año por exposición al humo del tabaco ajeno.<sup>3</sup> Entre el 33 y el 38 % de los cubanos, por encima de dieciséis años, fuma. Uno de cada diez, comienza a fumar antes de los doce años; dos de cada diez se inician entre 17 y 19 años, y el 40 % lo hace entre los doce y los dieciséis.<sup>1</sup>

Consumir tabaco no sólo es un mal hábito, sino que se considera una drogodependencia, manifestada en la necesidad o compulsión del uso periódico o continuado de una sustancia, desarrollo de tolerancia y síndrome de abstinencia en ausencia de la misma.

Pese a sus deseos e intentos por abandonar el tabaco, sólo un mínimo por ciento de aquellos que han sido fumadores regulares se convierte en exfumadores. Esto se debe a la adicción a uno de sus componentes: la nicotina.<sup>1, 4, 5,6</sup>

El empleo de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina le fue presentada a Cristóbal Colón por los aborígenes americanos en 1510. Cincuenta años después, Jean Nicot, embajador de Francia en Portugal, a quien debe su nombre, la introdujo en la corte de su país al recomendarle a la reina Catalina de Médicis la inhalación de las hojas trituradas del tabaco como tratamiento de las cefaleas migrañosas que la aquejaban. Sin embargo, el uso de tabaco en forma de cigarrillos es un fenómeno del siglo XX, al igual que la epidemia provocada por esta forma de consumo.<sup>1,7,8</sup> A finales del siglo XIX James Bonsack diseñó y puso en marcha la máquina de hacer cigarrillos. Ya a comienzos del siglo XX, cada fumador consumía más de 1000 cigarrillos al año y la actitud general de la sociedad era totalmente permisiva, con la concepción de que el tabaco aliviaba tensiones y no tenía efectos nocivos en la salud. Sin embargo en este contexto no se hicieron esperar los descubrimientos acerca de las consecuencias perjudiciales del consumo

de tabaco, que desmintieran las falsas teorías acerca del mismo y que mostraran la verdad sobre esta creencia.<sup>8</sup>

En la actualidad, entre las principales afecciones ocasionadas por esta droga se encuentran cáncer de pulmón, alteraciones cardiovasculares, enfermedad pulmonar crónica severa, infecciones, diabetes, úlceras gastrointestinales, osteoporosis, trastornos reproductivos, complicaciones postquirúrgicas severas, retraso en la cicatrización de heridas, y alto riesgo de accidentes por quemaduras. Si bien la nicotina juega un rol directo mínimo en la génesis de estas enfermedades, la adicción que provoca en el fumador es el factor determinante que conduce a la instalación de las mismas, pues causa que las personas sigan fumando aunque quieran dejar de hacerlo.<sup>2,9, 10,11</sup>

La explicación de este fenómeno radica en los efectos que acarrea el consumo de nicotina a nivel de, el llamado por muchos: “centro de operaciones de nuestro organismo”: el cerebro. De ahí el planteamiento de la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los efectos de la nicotina en el cerebro humano?

## OBJETIVO

Describir los efectos neurobioquímicos de la nicotina en el cerebro humano.

## DESARROLLO

### Breve reseña acerca de la Nicotina

La nicotina, es un alcaloide encontrado en las plantas del género *Nicotiana*, en la planta de tabaco, en la especie *Nicotiana Tabacum*. Constituye cerca del 5% del peso de la planta. Se sintetiza en las zonas de mayor actividad de las raíces y es transportada por la savia a las hojas verdes donde se concentra la mayor cantidad, depositándose en forma de sales de ácidos orgánicos.<sup>1,4,8,11,12</sup> Es un potente veneno e incluso se usa en múltiples insecticidas (fumigantes para invernaderos). En bajas concentraciones, la sustancia es un estimulante y es uno de los principales factores de adicción al tabaco.<sup>7, 13,14</sup>

Se considera una droga psicoactiva y un potente reforzador conductual, capaz de producir severa dependencia química en el consumidor. Actúa según la dosis, a dosis bajas es psicoestimulante, mejora la capacidad mental, sobre todo la concentración, y a dosis altas tiene un efecto sedante al actuar como depresor. Se encuentra en un porcentaje de 1 a 2 % en los cigarrillos, de manera que un cigarrillo normal de 1 gramo contiene de 10 a 20 miligramos. El 10 % de esta nicotina pasa al humo del cigarrillo, es decir; de 1 a 2 miligramos.<sup>6, 12, 14,15</sup>

### Absorción de la Nicotina

Al fumar, se absorbe fundamentalmente por inhalación, en los pulmones (de un 70% a un 90%), por la mucosa nasal y los plexos sublinguales (4% a 40%), e incluso a través de la piel, en este caso varía según la temperatura, el pH y la humedad cutánea. Al pH "normal" del humo, 6.0 o menos, la mayoría de la nicotina está ligada químicamente a las sustancias "ácidas" del humo de tabaco, por lo que es no volátil y es absorbida lentamente por el fumador. Conforme aumenta el pH del humo de tabaco, más de 6.0, una mayor proporción de nicotina de las sustancias "ácidas" se libera y se convierte en nicotina libre, la cual es volátil y es absorbida más rápidamente por la persona. Su vida media es de dos horas, oscilando de 1 a 4 según el individuo, y su mayor parte se metaboliza en el hígado transformándose en cotinina, uno de sus metabolitos inactivos. Sólo el 7% de la nicotina absorbida se excreta por el riñón; sin esa transformación, atraviesa la barrera hematoencefálica y llega al cerebro entre 7 a 8 segundos. Es allí donde ejerce su acción sobre el Sistema Nervioso Central, así como en el Sistema Nervioso Autónomo. Esta relación casi inmediata entre la inhalación del humo y su efecto a nivel cerebral es uno de los factores que contribuye al alto poder adictivo de la nicotina.<sup>1, 6, 11, 12,14, 16-18</sup>

Una vez que el humo del cigarrillo se inhala hacia los pulmones, la nicotina se traslada a través de los alvéolos hacia el torrente sanguíneo. Allí, inmediatamente estimula las glándulas suprarrenales las que liberan la hormona adrenalina. Esta última aumenta la presión arterial de 5 a 10mmHg y la frecuencia cardiaca de 10 a

20 latidos por minuto, estimula el estado anímico, la memoria y puede incluso aliviar la depresión menor (muchas personas experimentarán una sensación de bienestar). Al mismo tiempo suprime la producción de insulina del páncreas, por lo que los fumadores siempre están un poco hiperglucémicos.<sup>16, 19, 20-23</sup>

### Efectos Neurobiológicos

Una vez en el cerebro, la nicotina, debido a su semejanza con la acetilcolina, se une rápidamente a sitios específicos de los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR), y desencadena la entrada de sodio o calcio a las neuronas (ambos con carga positiva). El aumento de positividad dentro de las células cerebrales provoca la apertura de canales de calcio voltaje dependiente y una mayor entrada del mismo a las neuronas, creándose un ciclo vicioso entre la liberación de los neurotransmisores y la reentrada de calcio a las neuronas.<sup>8, 12, 14,15,21, 22, 24,25</sup> De esta forma, bloquea la acetilcolina y no permite que transmita los mensajes habituales y específicos que tienen que ver con el movimiento muscular y el nivel de energía del organismo. En respuesta a esto, este último libera más acetilcolina en un intento de encontrar sinapsis a las que se pueda adherir. Esta cantidad adicional de acetilcolina activa células nerviosas principalmente a nivel de dos sistemas cerebrales: el Sistema Mesolímbico Dopaminérgico, que juega un papel importante en la adicción a la nicotina, y el Sistema Noradrenérgico que interviene en el síndrome de abstinencia.<sup>9, 14, 15,26,27</sup>

El Sistema Mesolímbico Dopaminérgico es un circuito dopaminérgico formado por la conexión del Área Tegmental Ventral con el Cerebro Anterior Basal. Está representado por el núcleo acumbens, el tubérculo olfatorio, la corteza frontal y la amígdala y es considerado como el centro cerebral del placer y de la gratificación. A través de la estimulación de este se produce la liberación de dopamina hacia la hendidura sináptica (sinapsis dopaminérgica)<sup>22, 28,29</sup>. Normalmente esta se reabsorbe rápidamente o se elimina por la enzima monoaminoxidasa (MAO). Sin embargo, cuando se introduce la nicotina al fumar, esta bloquea los receptores y otra

sustancia del cigarro interviene la acción de la MAO lo que se traduce en un aumento de los niveles de dopamina.<sup>6, 17, 26, 27, 30-37</sup>

En este proceso se acepta que, además, pueden participar otros sistemas como los péptidos opiáceos y los Gabaérgicos, estas últimas neuronas moduladas e inhibidas por neuronas opiáceas que expresan el receptor Mu, lo que genera una activación del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico cuando son estimuladas, e explica la activación opiáceo-dependiente del sistema serotoninérgicos, los cuales también interactúan en el área tegmental ventral y en el cerebro anterior.<sup>14, 26,37</sup>

Los otros neurotransmisores están involucrados en otros sitios del circuito: la serotonina en el hipotálamo, la encefalina (que es un péptido opioide) en el área ventral tegmental y el núcleo accumbens, y el GABA, también en las mismas áreas que el anterior. Es necesario aclarar que aunque este último tiene una acción inhibitoria sobre la dopamina, cuando la nicotina alcanza los receptores de acetilcolina del área tegmental ventral, este se desensibiliza, por lo que disminuye su efecto modulador negativo sobre las neuronas dopaminérgicas y aumenta el efecto excitatorio de éstas.<sup>6,26</sup> En su lugar entra en acción el glutamato, involucrado en la creación de la memoria: toma imágenes espontáneas de todo el proceso que ocurre en ese momento y las asocia con sensaciones agradables que estimulan el uso continuo de la sustancia.<sup>9</sup>

El otro sitio que activa la nicotina es el Locus Coeruleus, núcleo del sistema noradrenérgico que es responsable del estado de alerta y de vigilia. Su estimulación mejora las funciones cognitivas, la capacidad de concentración, las performances intelectuales y al mismo tiempo puede reducir las reacciones de estrés, proporcionando una impresión de seguridad y de relajación en las situaciones críticas.<sup>12, 14, 26, 27, 28,32</sup> Aumenta la actividad del eje hipotálamo – hipofisario, con lo que queda suelta la hormona liberadora de corticotropina y la hormona adrenocorticotropa.

Por otra parte, al dejar de fumar se descarga una gran cantidad de noradrenalina (sinapsis noradregénica) que proviene de la conversión del aminoácido precursor,

tirosina, a través de varios pasos enzimáticos, la cual está involucrada en una ruta de recompensa alternativa ya que se libera en el hipocampo, produciendo un aumento de la agudeza mental, concentración, mejoramiento de la capacidad de memoria y habilidad intelectual, aumento de la habilidad para resolver problemas y reducción del apetito. Cuando los niveles de nicotina caen, la frecuencia de los disparos de las neuronas noradrenérgicas en el Locus Coeruleus llega a ser anormalmente alta y causa los síntomas de abstinencia a la nicotina.<sup>6, 14,15 26, 27, 28, 30,31</sup>

Así se va generando un proceso de dependencia al tabaco, pues mientras las endorfinas liberadas por el exceso de acetilcolina y el glutamato producen una sensación de felicidad y placer al adquirir nicotina, el sistema noradrenérgico sanciona la privación de esta.<sup>19</sup>

#### Neuroadaptación a la nicotina

La nicotina al no poder ser metabolizada por la acetilcolinesterasa se acumula en la hendidura sináptica, siendo ello el factor determinante de la desensibilización de los receptores nicotínicos, es decir, la pérdida de respuesta por una exposición previa al agonista. A medida que la persona continúa fumando, se genera un aumento de los sitios de unión para la misma en los receptores colinérgicos cerebrales (mientras más nicotina llega al cerebro, más sitios de unión se crean). Se ha calculado que en el cerebro de los fumadores, el número de receptores para la nicotina se incrementa de un 100 a un 300% en comparación con no fumadores. Por consiguiente para mantener los sitios ocupados y un nivel de placer estable, el fumador requerirá cada vez mayores "dosis" de nicotina. Este proceso recibe el nombre de "neuroadaptación" o "tolerancia". Estos fenómenos explican el hecho de que la mayoría de los fumadores consideren el primer cigarrillo del día como el más placentero, ya que tras una noche de abstinencia las concentraciones de nicotina están en su nivel más bajo y el número de receptores desensibilizados es menor. Por esta razón, el primer cigarrillo es el que activa de forma más potente a los receptores nicotínicos y provoca una mayor liberación de dopamina, por lo que se



obtiene un mayor efecto placentero. El resto de cigarrillos fumados en el día van a aumentar el nivel basal de nicotina lentamente, garantizando un número suficiente de receptores desensibilizados que eviten la hiperactivación colinérgica.<sup>9, 12, 14,15, 25,</sup>

38

Cuando alguien intenta dejar de fumar, los receptores cerebrales no reciben nicotina y se interrumpe aquella respuesta placentera. El exceso de receptores provoca una excesiva excitabilidad del sistema colinérgico-nicotínico en el fumador, que conlleva sensación de malestar y nerviosismo, y contribuye a que necesite el siguiente cigarrillo. A la cascada de eventos, se suma el factor liberador de corticotropina extra-hipotalámico, el cual estimula la liberación del mismo factor a nivel cerebral (amígdala) durante el período de abstinencia, lo que genera mayor estrés y ansiedad.<sup>8, 30,38</sup> Se dificulta aún más el dejar de fumar por la factibilidad de condicionar a los receptores cerebrales a esperar la nicotina, en ciertas situaciones mucho tiempo después de haber dejado de fumar. Por ejemplo, cuando una persona normalmente fuma al beber alcohol, o encontrarse en una situación estresante, o después de comer, los receptores cerebrales de la nicotina anticipan una descarga de nicotina en ese momento. Esas situaciones “desencadenantes” pueden provocar deseos intensos de fumar un cigarrillo, aunque la persona no haya fumado durante varios meses. Lo bueno es que una vez que alguien deja enteramente de fumar, la cantidad de receptores de nicotina en el cerebro terminan por volver a la normalidad. Según esto ocurre, la respuesta de sentir fuertes ansias se presentará con menos frecuencia, no durará tanto, ni será tan intensa, hasta desaparecer completamente con el tiempo.<sup>8, 14,39</sup>

### Síndrome de abstinencia

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, etc.) o internos (sensación de frustración, tristeza, ira, ganas de



comer, etc.), 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 hacerlo (craving). Así, al fumador le resulta difícil abandonar el hábito en un medio que le ofrece todas las oportunidades para fracasar, encontrándose inmerso en lo que se conoce como síndrome de abstinencia.<sup>14, 16, 23, 29, 39,40</sup>

Ese término abarca la serie de síntomas con los que el organismo responde a la ausencia de una droga, como es el caso de la nicotina. Comienzan al cabo de unas pocas horas (2-12 horas) después del último consumo de tabaco y alcanzan su punto álgido de 24-48 horas luego de dejar de fumar. La mayoría de los síntomas duran un promedio de cuatro semanas, pero la sensación de necesidad de nicotina (craving) puede durar 6 meses o más.<sup>2, 8, 9, 11</sup>

Dichos síntomas varían de uno a otro fumador. Algunos son característicos como irritabilidad (80%), ansiedad (87%), apetito (53%), impulsos de fumar (62%), apatía (22%), dolor de cabeza (24%), insomnio (84%), dificultad en la concentración (73%),<sup>7,24</sup> pero también pueden observarse otros como el deseo de ingerir dulces, el aumento de tos y un deterioro en la ejecución de tareas de vigilancia. Se pueden disfrazar o agravar los síntomas de otros trastornos psiquiátricos o los efectos secundarios de otras medicaciones, presentarse aumento de molestias corporales, inquietud y, aunque es menos común, manifestarse una depresión mayor, un trastorno bipolar y problemas con alcohol u otras drogas.<sup>1, 6, 8, 11,14</sup>

## CONCLUSIONES

La nicotina produce efectos en distintas regiones del cerebro humano, donde provoca la liberación de múltiples neurotransmisores de forma prolongada como noradrenalina y dopamina, lo que acarrea alteraciones en el funcionamiento de la actividad psíquica superior. Actúa principalmente sobre los centros de gratificación y

recompensa, premiando su consumo con la liberación de dopamina y sancionando la abstinencia a través del Sistema noradrenérgico. Ejerce su influencia en los receptores colinérgico-nicotínicos y con el tiempo provoca su desensibilización, lo que presupone una incorporación de mayores cantidades de nicotina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pérez N, Fernández EJ. Nicotina y adicción: un enfoque molecular del tabaquismo. Rev. habancienmed [Internet]. 2007 ene-mar [citado 13 mar 2015]; 6(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2007000100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2007000100006)
- 2- Villar H. Intoxicación por tabaco. En: Borobia C. Medicina del seguro de vida. España: Elsevier; 2014.p.466-475.
- 3- Suárez J. La adicción a fondo. Avances médicos de Cuba [Internet] 2015 mar [citado 2 may2015]. Disponible en: <http://www.prensa-latina.cu/images/stories/Media/AvancesMedicos.pdf>.
- 4- Leshner AI. Adicción a la nicotina. Instituto nacional sobre el abuso de drogas. Disponible en: <http://www.nida.nih.gov/ResearchReports/default.html>.
- 5- González RA. Misión: Rescate de adictos. Guía para la relación de ayuda con toxicómanos. La Habana: Abril; 2012.
- 6- El poder de la Adicción [Internet]. Centro Landívar para el Control de Tabaco Guatemala [actualizado 2003; citado 14 mar 2015]. Disponible en: [http://www.url.edu.gt/otros\\_sitios/noTabaco/03-01nicotina.htm](http://www.url.edu.gt/otros_sitios/noTabaco/03-01nicotina.htm).
- 7- Cardero I. Fumar o no fumar. Por favor Reflexiona. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2006.
- 8- Martínez M. Espacios sin humo. La Habana: Científico-Técnica; 2011.
- 9- Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. RevNeurol 2002; 34(7):659-664.
- 10- Benjamín R. Informe de la Cirujana General de los Estados Unidos. El humo del tabaco causa enfermedades; 2010.
- 11- Morón F, Levy M. Farmacología general. La Habana: Ecimed; 2002.
- 12- Benowitz N, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry. Handb Exp Pharmacol. 2009; (192): 29–60.
- 13- Jiménez G. Accidentes y otras lesiones. En: Morón F, Borroto R, Calvo DM, Cires M, Cruz MA, Fernández A, et al. Farmacología clínica. La Habana: Ciencias Médicas; 2008. p.611-634
- 14- Redolar R. Cerebro y adicción. España: UOC; 2011.
- 15- Loddenkemper R, Kreuter M. The Tobacco Epidemic. Rev Prog Respir Res. 2015; 42. [citado 22 enero 2015]. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/369324>
- 16- ¿Cómo actúa la nicotina en el cerebro? Disponible en: <http://teens.drugabuse.gov/node/3013>
- 17- Zayas R, Cabrera U, Simón D. Drogas de abuso. De la embriogénesis a la adolescencia. RevCubFarm .2006; 40 (2) [citado 3 marzo 2015]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152006000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152006000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- 18- Stager M. Abuso de sustancias. En: Kliegman R, Stanton B, Geme J, Schor N, Behrman R. Nelson. Tratado de pediatría. 19 ed. España: Elsevier; 2013.
- 19- DrugFacts: Los cigarrillos y otros productos que contienen tabaco. [actualizado jul2013; citado 14 mar 2015]. Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/los-cigarrillos-y-otros-productos-que-contienen-tabaco>.
- 20- The Latest Developments in Life Sciences & Medicine [Internet]. Efectos de la Nicotina [actualizado 2013; citado 15 mar2015]. Disponible en: [http://www.hnehealth.nsw.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0016/39040/DOH\\_nicotine\\_fact\\_sheet.pdf](http://www.hnehealth.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0016/39040/DOH_nicotine_fact_sheet.pdf).

- 21- Mendelson J, Goletiani N, Sholar M, Siegel A, Mello N. Effects of Smoking Successive Low- and High-Nicotine Cigarettes on Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Hormones and Mood in Men. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 749–760.
- 22- George P. Nicotina y Tabaco. En: Goldman L, Schafer A. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. La Habana: Ecimed; 2013. p.145-148.
- 23- Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ed. México, DF: McGraw-Hill; 1996.
- 24- Changeux JP. Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from genetically modified mice. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2010 [citado 5 may 2015]; 11 (6): 389-401. Disponible en: <http://www.nature.com/nrn/journal/v11/n6/full/nrn2849.html>.
- 25- Jiménez L, Bascarán T, García-Portilla MP, Sainz PA, Bousoño M, Bobes J. La nicotina como droga. *Adicciones*. 2004; 16, Suppl 2.
- 26- Pastor V, Vázquez P, Corapi E, Bernabeu R. La adicción a la nicotina: vulnerabilidad, epigénesis y modelos animales de estudio. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*. 2013 jul; 5(2): 61-73.
- 27- Pérez G, Urdapilleta E, Camarena A, Reséndiz J M, Méndez M, Ramírez A, et al. Visión general de la neurobiología y genética en la adicción a la nicotina. *RevNeumolCirTorax*. [Internet]. 2011 Sep [citado 5 mar 2015]; 70 (3): 179-187. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/neumologia>.
- 28- Méndez M, Ruiz AE, Prieto B, Romano A, Caynas S, Próspero O. El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud Mental*. 2010; 33: 451-456
- 29- Klee E, Ebbert J, Schneider H, Hurt R, Ekker S. Zebrafish for the Study of the Biological Effects of Nicotine. *Nicotine & Tobacco Research*. 2011; 13(5): 301–312.
- 30- De Granda JI, Solano S, Jareño J, Pérez A, Barrueco M, Jiménez CA. De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. *Progresos terapéuticos. RevPrevTab*. 2006 jul-sep; 8 (3).
- 31- Micó JA, Moreno MR, Roca A, Rojas MO, Ortega A. Neurobiología de la adicción a nicotina. *Prevención del tabaquismo*. 2000 sep; 2 (2).
- 32- De la Puerta, N. Mecanismos de la adicción a la nicotina. *RevPrevTab*. 2002; 4(Supl. 1): 22.
- 33- La nicotina actúa en el cerebro como las drogas adictivas. *Rev PanamSaludPublicaWashington*. 1998; 4(6)
- 34- Zhao-Shea R, Liu L, G Soll L, Reina M, E Meyers E, McIntosh J M. Nicotine-Mediated Activation of Dopaminergic Neurons in Distinct Regions of the Ventral Tegmental Area. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 [citado 24 jun 2015]; 36(5): 1021–1032. Disponible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v36/n5/pdf/npp2010240a.pdf>
- 35- Brunzell D, Mineur Y, Neve R, Picciotto M. Nucleus Accumbens CREB Activity is Necessary for Nicotine Conditioned Place Preference. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2009 [citado 4 feb 2015]; 34(8): 1993–2001. Disponible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v34/n8/pdf/npp200911a.pdf>
- 36- Hiroi N, Scott D. Constitutional mechanisms of vulnerability and resilience to nicotine dependence. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2009 [citado 2 jun 2015]; 14(7): 653–667. Disponible en: <http://www.nature.com/mp/journal/v14/n7/pdf/mp200916a.pdf>
- 37- Hyman Steven. Biología de la adicción. En: Goldman L, I Schafer A. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. 24ed. España: Elsevier; 2014. p.142-144.
- 38- Boletín Al Día [Internet]. Descubren neurona clave en la adicción a la nicotina. [actualizado 2014; citado 16 mar 2015]. Disponible en: [http://bvscuba.sld.cu/?read\\_result=aldia-20102&index\\_result=6](http://bvscuba.sld.cu/?read_result=aldia-20102&index_result=6)
- 39- Camí J, Ayeta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez J, Armijo JA, Vendiavilla A. *Farmacología humana*. 3ed. Barcelona: Masson; 1997 .p.565-591.
- 40- Furones JA. Reacciones adversas, farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. En: Vergel GM, Tasé MJ, Groning E. *Farmacología. Proceso de atención en enfermería* [Internet]. La Habana: Ciencias Médicas; 2008. p.52-88. [citado 8 sep 2014]. Disponible en: [http://gsdl.bvs.sld.cu/greenstone/PDFs/Coleccion\\_Enfermeria/farmacologia\\_pae/completo.pdf](http://gsdl.bvs.sld.cu/greenstone/PDFs/Coleccion_Enfermeria/farmacologia_pae/completo.pdf)