

# GENÉTICA DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

---

Gloria Pérez Rubio, Ramcés Falfán Valencia

*Regrésame mi corazón,  
lo voy a estar necesitando.  
De ti lo fuiste acostumbrando  
y qué le voy a decir.*

Carlos Rivera

## RESUMEN

La adicción a la nicotina es una enfermedad compleja y multifactorial la cual afecta en un inicio al sistema nervioso central pero que, con el consumo crónico, va generando daños sistémicos. El tabaquismo está constituido por un conjunto de signos y síntomas muy característicos y está considerado por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud pública. Los estudios con gemelos sugieren que la adicción a la nicotina, los síntomas de abstinencia y las conductas de fumar son heredables en 31 a 60%, lo que proporciona evidencia de factores de riesgo genéticos asociados con recaídas en el cese del consumo de cigarros, a la cantidad de cigarros por día o la edad de inicio de consumo de dicha droga.

La replicación de hallazgos genéticos en la adicción a la nicotina reportada en diversas poblaciones, así como el correcto análisis con herramientas bioinformáticas aplicadas a la medicina genómica, son esenciales para esclarecer la compleja red que constituye el mecanismo neurobiológico y del metabolismo de la nicotina, lo que permite ofrecer nuevos tratamientos para dejar de fumar que consideren variantes genéticas de riesgo. El presente capítulo muestra la asociación de variantes genéticas en los genes que codifican para los receptores nicotínicos colinérgicos, receptor de dopamina o, bien, aquellos que participan en el metabolismo de la nicotina en población mestiza mexicana.

## EPIDEMIOLOGÍA DEL TABAQUISMO

El consumo de tabaco es un problema de salud pública a nivel mundial; ocho millones de personas mueren cada año a causa de alguna enfermedad relacionada con el tabaquismo.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) y los productos de tabaco calentado (PTC) también son nocivos y deben ser regulados por los gobiernos, sobre todo para proteger poblaciones vulnerables como los niños y los adolescentes.<sup>2</sup> En México, la prevalencia de consumo de tabaco combustible entre adultos es de 16.8% y de SEAN es de 1.2%;<sup>3</sup> desafortunadamente, no existen datos confiables sobre el consumo de PTC.

La mortalidad atribuible al consumo de tabaco combustible representa 15% de las defunciones por enfermedades cardiovasculares, 24% por cáncer y 45% por enfermedades respiratorias crónicas. Los niños y adolescentes que consumen SEAN y PTC tienen al menos el doble de probabilidades de fumar cigarros en edades más avanzadas que quienes no lo hacen. Y el costo económico total del tabaquismo a nivel mundial, derivado de gastos de salud y pérdidas de productividad asociados, es de aproximadamente 1.4 billones de dólares, lo que equivale a 1.8% del producto interno bruto mundial anual de 2021.<sup>4</sup>

Durante la pandemia de la COVID-19, se observó que los consumidores de cigarro y los exfumadores sufrían una forma clínica más grave de la enfermedad y tenían mayor probabilidad de ingresar a la unidad de cuidados intensivos, de ser intubados o de morir.<sup>5</sup> Lamentablemente, los adultos mexicanos tuvieron más problemas para dejar de fumar durante la pandemia, quizá en parte por el impacto que esta tuvo en la salud mental, pues se detectaron aumentos de ansiedad y depresión.<sup>6</sup>

## ADICCIÓN A LA NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide responsable de causar adicción; por lo general, la decisión de consumir una droga es voluntaria; sin embargo, se convierte en enfermedad cuando la capacidad individual para ejercer autocontrol resulta insuficiente. La adicción a la nicotina (AN) es considerada una enfermedad que afecta al cerebro, ya que se han observado modificaciones en ciertas estructuras y en su funcionamiento.<sup>7</sup> La AN se caracteriza por el deseo compulsivo de continuar consumiendo la droga y obtenerla por cualquier medio.<sup>8</sup> Tras el consumo crónico, se genera en el organismo un mecanismo llamado tolerancia, que se refiere a la necesidad de incrementar la dosis para lograr el efecto que se obtenía en un inicio. Una característica importante de la AN es el síndrome de abstinencia, que ocurre tras la suspensión del consumo de la droga: existen síntomas como ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad, dificultad para concentrarse, inquietud, disminución de la frecuencia cardíaca y aumento del apetito.<sup>8,9</sup>

La mayoría de los consumidores de tabaco presenta AN; sin embargo, no todas las personas cumplen con todos los criterios para considerar que tienen adicción.<sup>10,11</sup> El número de cigarros consumidos al día (CPD) es un indicativo para evaluar el grado de adicción,<sup>12,13</sup> así

como la urgencia por fumar (conocida en inglés como *craving*) que aparece tras la abstinencia y es responsable del consumo compulsivo, de las dificultades relacionadas con la abstinencia y de las recaídas.<sup>14</sup> La herramienta más empleada en el ámbito mundial para evaluar la adicción a la nicotina por su precisión, reproductibilidad y facilidad de aplicación es el cuestionario de adicción a la nicotina de Fagerström.<sup>15</sup>

Para comprender el mecanismo de la adicción a la nicotina debe considerarse que, más allá de la adicción física, el fumador recibe constantes estímulos sociales y culturales que probablemente permiten el establecimiento y refuerzan la adicción psicológica.<sup>16</sup> La adicción física ocurre desde el primer contacto de la nicotina con los receptores nicotínicos colinérgicos (nAChR, por sus siglas en inglés), proporcionando al cerebro un estado de excitación que será memorizado por las neuronas, las cuales adaptarán su respuesta a posteriores dosis de nicotina.<sup>9</sup>

## NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

En el cerebro, la nicotina se une a los nAChR, incrementando la producción de dopamina en el núcleo accumbens (NAC); este mecanismo molecular es el responsable del reforzamiento de la adicción y de la búsqueda constante de la droga. La vía dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) constituye la principal estructura neurobiológica implicada en el fenómeno de la adicción a las drogas; en particular la vía mesolímbica es la que se ha relacionado con los procesos de adicción a la nicotina. Esta vía tiene sus cuerpos neuronales en el área tegmental ventral (ATV) y emite sus axones hacia el NAC; se ha demostrado que en presencia del alcaloide aumenta el flujo de dopamina a la zona ventromedial del NAC, lo que estimula la actividad de los circuitos cerebrales que regulan la sensación de placer y satisfacción, además de ejercer un efecto estimulante.<sup>17</sup> De manera paralela a la hiperactividad dopaminérgica, la liberación de serotonina en fase aguda de consumo de nicotina se ha asociado con el fenómeno de recompensa en el NAC.<sup>17,18</sup>

Cuando la nicotina alcanza los nAChR del ATV, que se expresan mediante el ácido gamma aminobutírico (GABA), aumenta la carga inhibitoria y son desensibilizados rápidamente, disminuyendo el efecto modulador negativo sobre las neuronas dopaminérgicas y aumentando su efecto excitatorio.<sup>18</sup> La exposición prolongada desensibiliza el sistema GABAérgico que interviene en la gratificación y sensibilización de las proyecciones dopaminérgicas, produciendo así la conducta de uso compulsivo de la nicotina.<sup>19</sup>

Por otra parte, la vía amigdalina del sistema noradrenérgico ha sido relacionada con la AN; el componente principal de tal sistema es el locus coeruleus, un núcleo eminentemente noradrenérgico implicado en los estados de ansiedad. La administración constante de nicotina aumenta la expresión de tirosina hidroxilasa, una enzima involucrada en la síntesis de noradrenalina,<sup>19</sup> que aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipófisis y produce las hormonas liberadoras de corticotropina y adrenocorticotropa. Al dejar de fumar, se descarga una gran cantidad de noradrenalina, lo que se relaciona con situaciones de estrés y respuesta emocional (síndrome de abstinencia).<sup>17,20</sup>

## RECEPTORES NICOTÍNICOS COLINÉRGICOS EN EL CEREBRO

Los nAChR forman parte de una familia de 13 subunidades codificadas por diversos genes que se combinan para originar un canal iónico pentamérico, cuyo neurotransmisor biológico natural es la acetilcolina.<sup>21</sup> El Subcomité de Receptores Nicotínicos de Acetilcolina de la Unión Internacional del Comité de Farmacología en Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Drogas (NC-IUPHAR) identifica a las subunidades con una letra griega ( $\alpha$  o  $\beta$ ), seguidas de un número arábigo.<sup>22</sup> El retículo endoplasmático es la maquinaria celular responsable del ensamblado, maduración y tráfico de los complejos pentaméricos que se van a expresar en la superficie celular, junto con las proteínas chaperonas, calnexina y calreticulina, residentes en tal organelo, así como en el complejo de Golgi; las unidades que no se encuentran ensambladas o unidas a calnexina son rápidamente degradadas vía proteasoma.<sup>23</sup> Los receptores nicotínicos colinérgicos son traslocados en las balsas lipídicas de la membrana celular para formar la sinapsis neuronal.<sup>24</sup>

Cada subunidad tiene la siguiente estructura general: una proteína integral de membrana con su extremo amino terminal extracelular, que contiene un dominio de 13 aminoácidos limitados por dos residuos de cisteína; estos forman un puente disulfuro llamado dominio cis, el cual caracteriza a este tipo de receptores; cuatro segmentos transmembranales (TM1 a TM4), siendo la secuencia de aminoácidos del segmento TM2 determinante del tipo de ion y de las propiedades conductivas del poro;<sup>25</sup> un dominio citoplasmático de tamaño variable entre el tercero y el cuarto segmento transmembranal, el cual contiene una secuencia de aminoácidos única para cada subunidad y un pequeño extremo carboxilo terminal extracelular. El dominio amino terminal tiene una estructura de lámina beta que participa en el ensamble del complejo pentamérico, mientras que los segmentos transmembranales son alfa-hélices que deben alinearse para formar un poro iónico hidrofílico.<sup>26</sup> Es importante mantener la densidad de los nAChR en la sinapsis para regular la comunicación eficaz entre las neuronas, una variación significativa de estos receptores afectará la plasticidad cerebral.<sup>27</sup> El receptor de mayor afinidad está formado por las subunidades  $\alpha 4\beta 2$ , que pueden presentar la estequiometría  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  y  $(\alpha 4)_3(\beta 2)_2$ , de ellos, el primero es más sensible a la nicotina y se encuentra en mayor proporción en individuos que se exponen por largos periodos a esta.<sup>28</sup>

## METABOLISMO DE LA NICOTINA

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco (95%), su absorción es a través de membranas biológicas y depende del pH, en la mayoría de los cigarros (tabaco curado) se encuentra ionizada (pH 5.5-6.0); como consecuencia, hay poca absorción a nivel bucal, pero cuando el humo del tabaco alcanza los alveolos es rápidamente absorbida, esto presumiblemente por la enorme superficie alveolar, así como el pH casi neutro (7.4) de este microambiente. Posteriormente, entre 80 y 90% de la nicotina inhalada es absorbida y 10 segundos después se encuentra en el cerebro.<sup>29,30</sup>

Cuando la nicotina entra a la circulación sanguínea, en donde el pH es de 7.4, cerca de 69% se encuentra en forma ionizada, 31% en forma no ionizada y 5% se une a proteínas plasmáticas.

El alcaloide tiene alta afinidad a cerebro, hígado, bazo, riñón y pulmón<sup>31</sup> y un tiempo de vida media de dos horas en plasma. Al fumar un cigarrillo combustible, rápidamente alcanza la circulación venosa, pasa a ventrículo izquierdo y llega a circulación arterial sistémica y a cerebro. La concentración de nicotina arterial después de fumar alcanza entre 20 y 60 ng/mL.<sup>31,32</sup>

Entre 70 y 80% de la nicotina que ingresa al organismo se metaboliza en el hígado, en donde se llevan a cabo reacciones de oxidación, principalmente por enzimas del citocromo P450 (CYP2A6) que generan, en su mayoría, cotinina.<sup>32</sup> Esta tiene una vida media de ocho a 30 horas, por lo que su presencia en sangre u orina es ampliamente utilizada como biomarcador de consumo de tabaco.<sup>33</sup>

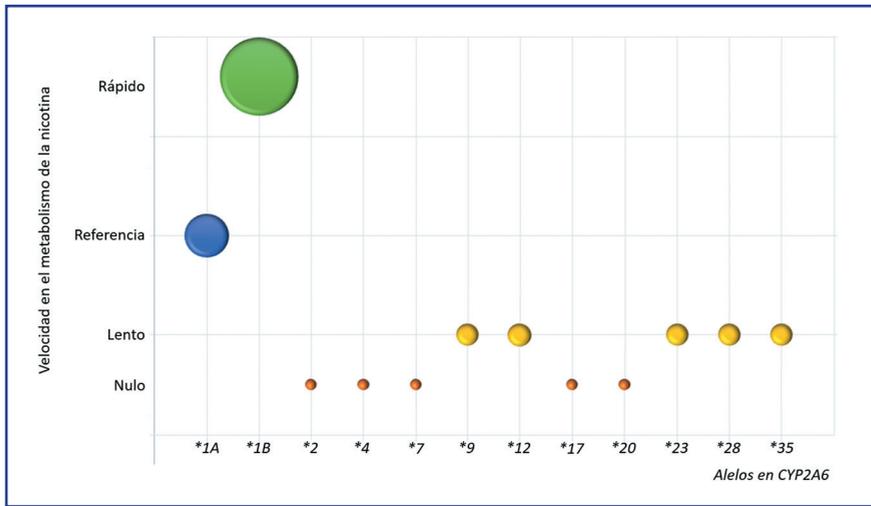
La nicotina puede ser excretada por filtración glomerular y secreción tubular con una reabsorción variable, dependiendo del pH. En la orina ácida, la nicotina es ionizada y la reabsorción tubular es mínima, en orina alcalina una gran parte de la nicotina no está ionizada, lo que permite su reabsorción tubular. Se han encontrado niveles bajos de nicotina después de 11 horas de haberla consumido.<sup>32</sup>

## ESTUDIOS GENÉTICOS DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA

Los estudios con gemelos sugieren que la adicción a la nicotina, los síndromes de abstinencia y las conductas de fumar son heredables en un 31 a 60%,<sup>34-36</sup> lo que proporciona evidencia de factores de riesgo genéticos asociados con recaídas en el cese del consumo de cigarro, cantidad de CPD o edad de inicio del consumo de la droga.<sup>37,38</sup>

En población mestiza mexicana se han estudiado variantes en genes candidato que participan en el metabolismo o adicción a la nicotina por su función biológica. El más estudiado es el CYP2A6, una enzima que se encarga de metabolizar entre 70 y 80% de la nicotina para transformarla en cotinina.<sup>37</sup> Existen 26 variantes conocidas en dicho gen que afectan su actividad enzimática. Estos polimorfismos se encuentran distribuidos entre las poblaciones en diferentes frecuencias; como consecuencia de dicha variabilidad genética, la tasa del metabolismo de la nicotina difiere desde los metabolizadores lentos hasta los rápidos (**Figura 1**).<sup>39-41</sup>

En población mestiza mexicana, la presencia del alelo A del rs1137115 del exón 1 de CYP2A6 y el alelo T del rs4105144 ubicado en la región 5'UTR del mismo gen se encuentran asociados ( $p < 0.05$ ) a riesgo de consumo de cigarro (OR=1.41 y OR=1.32, respectivamente) en edades tempranas.<sup>37</sup> El rs1137115 afecta a nivel del empalme alternativo, originando una isoforma CYP2A6 con baja actividad enzimática;<sup>40</sup> mediante análisis *in silico*, el rs1137144 se encuentra en un sitio de unión para el factor de transcripción del receptor de glucocorticoides regulando la expresión de CYP2A6;<sup>39</sup> sin embargo, esto último necesita ser verificado en modelos biológicos experimentales.

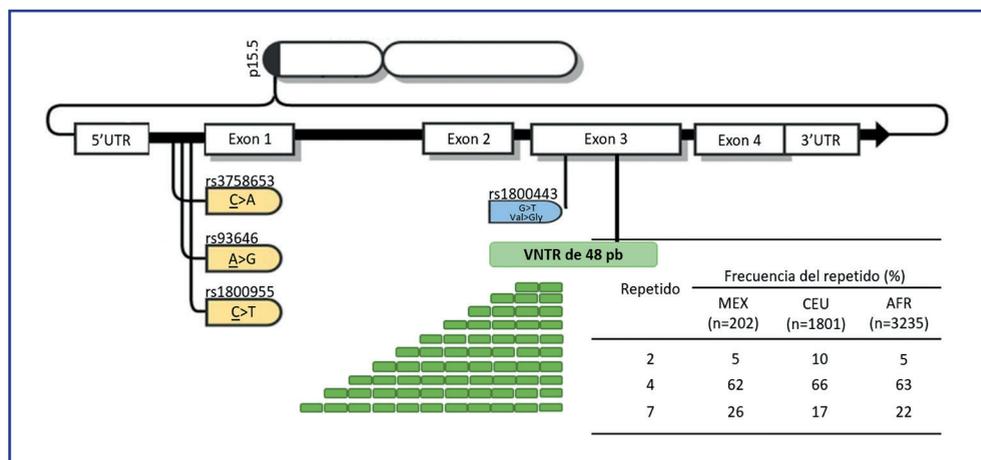


**Figura 1.** Alelos en CYP2A6 que afectan la tasa de metabolismo de la nicotina  
Fuente: imagen elaborada con datos reportados por Bergen, 2015<sup>40</sup> y Feingold, 2014.<sup>41</sup>

A nivel de genes que codifican para proteínas que se expresan en cerebro se encuentra *DRD4* (cromosoma 11), este codifica para el receptor D4 de dopamina, la variante genética más estudiada y reportada es el repetido en tándem de número variable (VNTR) de 48 pares de bases (PB) ubicado en el exón 3, un individuo puede tener desde dos hasta 11 repetidos.<sup>42</sup> Dicho exón codifica para el tercer dominio intracelular de la proteína, alelos constituidos por cuatro o menos repetidos tienen menor eficiencia en cuanto a la señalización celular en comparación con los portadores de los alelos de siete repetidos o más.<sup>42</sup> Para facilitar el estudio de esta variante, aquellos individuos que poseen seis o menos repetidos se clasifican como portadores del alelo corto (S) y a los que tienen siete o más repetidos se les denomina portadores del alelo largo (L).<sup>43</sup> Los repetidos de dos, cuatro y siete son los más frecuentes entre las poblaciones (**Figura 2**). Los individuos portadores del alelo L presentan mayor craving, baja prevalencia en la tasa de interrupción del hábito y mayor riesgo de consumo en comparación con los portadores del alelo S.<sup>44</sup>

A nivel de variantes de un solo nucleótido, el rs1800955, ubicado en la región promotora (-521 C/T) de *DRD4* se asocia con el consumo de cigarro cuando está presente el alelo C en población mestiza mexicana.<sup>44</sup> En un estudio *post mortem*, se demostró que la presencia del alelo T (rs1800955) disminuye la expresión de los receptores D4 de dopamina en la sinapsis neuronal;<sup>45</sup> se supone que en los cerebros de los individuos portadores del alelo C se expresa una mayor cantidad de receptores de dopamina, requiriendo mayor consumo de la droga.

Mediante estudios de genoma completo se ha reportado asociación entre los polimorfismos ubicados en nAChR y la AN, o bien con otros fenotipos relacionados con el consumo



**Figura 2.** Estructura del gen *DRD4*, principales SNP estudiados, así como la ubicación del VNTR de 48 pb y frecuencias poblacionales de los repetidos más comunes. SNP: polimorfismos genéticos; VNTR: repetido en tándem de número variable; pb: pares de bases.

Fuente: imagen elaborada con información de Pérez Rubio et al., 2019<sup>43</sup> y Pérez Rubio et al., 2017.<sup>44</sup>

de cigarro; entre las asociaciones más fuertes y que se repiten en varias poblaciones están el grupo de genes ubicados en el cromosoma 15 (*CHRNA5-CHRNA3-CHRN4*). Entre los primeros trabajos reportados se encuentra el realizado en población caucásica que incluyó a 1,395 fumadores ligeros (<5 CPD) y 1,452 fumadores pesados (≥30 CPD); en este reportaron 13 polimorfismos genéticos (SNP) asociados significativamente con ser fumador pesado.<sup>46</sup>

En población caucásica y afroamericana, evaluando el grado de AN mediante test de Fagerström, se empleó como grupo control a individuos con una puntuación de 0 a 1 en dicha prueba, y para el grupo de AN a individuos con puntuación de ≥4. Para población caucásica se incluyeron 1,063 casos y 999 controles; para afroamericanos se incluyeron 461 casos y 249 controles. Se reportaron cinco SNP con asociación significativa en el gen *CHRNA5*, 11 SNP en el gen *CHRNA3* y uno relacionado con *CHRN4*.<sup>47</sup> Los reportes en población asiáticas son escasos; sin embargo, también se han detectado variantes asociadas con la adicción a la nicotina (**Tabla 1**).<sup>48</sup>

La variante más replicada en diversas poblaciones con asociación a adicción a la nicotina es el rs16969968 en el gen *CHRNA5*, la presencia del polimorfismo ocasiona un cambio en la secuencia de aminoácidos de ácido aspártico (alelo G) por asparagina (alelo A) en la posición 398 de la proteína,<sup>49</sup> lo que genera un cambio en la carga del segundo dominio intracelular de la subunidad α5.<sup>50</sup> La presencia del alelo menor (A) del rs16969968 disminuye la función del receptor nicotínico colinérgico. Esta disminución se ha asociado con riesgo significativo de adicción a la nicotina; se ha reportado que sujetos con el alelo A (rs16969968) requieren mayor cantidad del alcaloide para activar la vía dopaminérgica. En población eu-

**Tabla 1.** Estudios de asociación genética en *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* y adicción a la nicotina o fenotipos asociados con consumo de cigarro

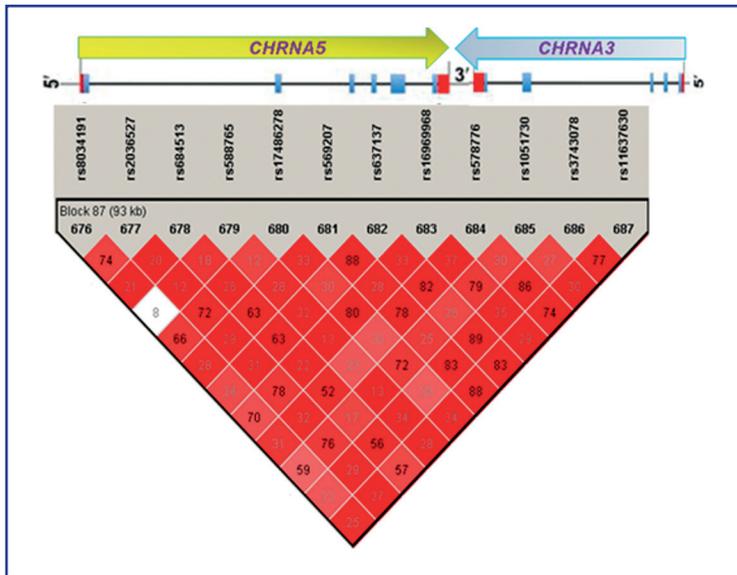
Gen	SNP	Región genómica	Población	p	OR (IC 95%)	Ref
CHRNA5	rs17486278	Intrón	Ceu	7.00E-08	1.37 (1.22-1.54)	47
			MMEX	2.16E-07	4.53 (2.80-7.33)	52
	rs951266	Intrón	Ceu	9.83E-07	1.39 (1.22-1.57)	50
			MMEX	1.18E-07	2.63-6.88	52
	rs16969968	No-sin, N398D	Ceu	4.4E-04	1.34 (1.14-1.58)	49
				1.298E-04	1.31 (1.14-1.50)	50
			MMEX	6.73E-05	3.56 (2.20-5.75)	52
	rs578776	3'UTR	AA	1.47E-02	2.04 (1.15-3.62)	47
			Ceu	4.14E-07	1.40 (1.23-1.59)	
	rs1051730	Sin, Y215Y	Ceu	9.30E-08	1.37 (1.22-1.53)	46
CHRNA3	rs1317286	Intrón	Ceu	4.44E-06	1.36(1.19-1.54)	50
			MMEX	2.24E-06	4.05 (2.52-6.51)	52
	rs6495307	Intrón	MMEX	1.06E-04	3.43 (2.13-5.50)	
CHRNA4	rs950776	Intrón	MMEX	6.96E-06	2.87 (1.98-4.16)	
	rs11072768	Intrón	Kor	0.028	1.17 (1.02-1.34)	48
			MMEX	2.48E-04	4.07 (2.33-7.10)	52

Ceu: caucásica; AA; afroamericana; MMEX: mestiza mexicana; Kor: coreana.

Fuente: elaboración de los autores con información de Kalatos et al., 2002,<sup>46</sup> Saccone et al., 2009,<sup>47</sup> Stevens et al., 2009,<sup>48</sup> Li et al., 2010,<sup>49</sup> Grucza et al., 2010<sup>50</sup> y Lips et al., 2010.<sup>52</sup>

ropea, la variante homocigota (AA, rs16969968) se asocia significativamente ( $p < 0.001$ ) con el grupo de pacientes que consume 20 o más cigarros por día (OR=1.81, IC 95%: 1.30-2.13).<sup>51</sup> Este hallazgo se replica en población mestiza mexicana ( $p < 0.001$ ; OR=2.51).<sup>52</sup>

En población europea existen bloques de haplotipos dentro del grupo de genes *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* asociados con el riesgo de adicción a la nicotina.<sup>53</sup> En población mestiza mexicana, este bloque es dependiente de la contribución ancestral de la población de estudio y sólo se encuentra entre los genes *CHRNA5-CHRNA3*. En fumadores con alta contribución caucásica (64.2%) se observa un elevado desequilibrio de ligamiento (**Figura**



**Figura 3.** Haplotipo en población mestiza mexicana con alto componente caucásico en *CHRNA5-CHRNB3*.

Fuente: imagen tomada y modificada de Pérez Rubio et al., 2021.<sup>54</sup>

3), mientras que en población fumadora con alta contribución amerindia (57%) este desequilibrio es menor y se forman dos bloques: 82 y 100 PB.<sup>54</sup>

## PERSPECTIVAS

La adicción a la nicotina es una enfermedad compleja y multifactorial en la que ha resultado tener relevancia la susceptibilidad genética. Identificar variantes genéticas de riesgo asociadas con fenotipos relacionados con el consumo de cigarro no sólo tiene la finalidad de caracterizar el perfil genético de estas poblaciones, sino que también pretende identificar a consumidores de cigarros con tasas de metabolismo de la nicotina diferentes a la mayoría de la población y a individuos que posean polimorfismos en genes que codifiquen proteínas cerebrales que, al interactuar con la nicotina, desarrollen alteraciones en la comunicación entre neuronas y áreas cerebrales, lo que resulta en una mayor dificultad para dejar de fumar o una mayor probabilidad de recaídas.

La replicación de los hallazgos genéticos en la adicción a la nicotina reportada en diversas poblaciones, así como el análisis adecuado con herramientas bioinformáticas aplicadas a la medicina genómica, serán esenciales tanto para esclarecer la compleja red que

constituye el mecanismo neurobiológico y del metabolismo de la nicotina, como para ofrecer nuevos tratamientos para dejar de fumar que consideren la presencia de variantes genéticas de riesgo.

## FUENTES CONSULTADAS

- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS presenta un nuevo informe sobre las tendencias mundiales del consumo de tabaco. Ginebra: OMS, 2019. Tomado de <<https://www.who.int/es/news/item/19-12-2019-who-launches-new-report-on-global-tobacco-use-trends>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS informa sobre los progresos en la lucha contra la epidemia de tabaquismo. Ginebra: OMS, 2021. Tomado de <<https://www.who.int/es/news/item/27-07-2021-who-reports-progress-in-the-fight-against-tobacco-epidemic>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre COVID-19. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control del tabaco. Tomado de <<https://www.paho.org/es/temas/prevencion-control-tabaco>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A et al. [COVID-19 and smoking: a systematic review and meta-analysis of the evidence]. Arch Bronconeumol. 2021;57:21-34.
- Loud EE, Gallegos-Carrillo K, Barrientos-Gutiérrez I et al. Smoking behaviors, mental health, and risk perceptions during the beginning of the COVID-19 pandemic among Mexican adult smokers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(20):10905.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). Las drogas y el cerebro. 2020. Tomado de <<https://nida.nih.gov/es/publicaciones/las-drogas-el-cerebro-y-la-conducta-laciencia-de-la-adiccion/las-drogas-y-el-cerebro>>. Consultado el 12 de diciembre de 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Suiza: OMS, 1992.
- American Psychiatric Association (APA). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. 5ta ed. Madrid, Panamericana: 2014.
- Dierker LC, Donny E, Tiffany S et al. The association between cigarette smoking and DSM-IV nicotine dependence among first year college students. Drug Alcohol Depend. 2007;86(2-3):106-114.
- Jimenez Treviño L, Basarán Fernández MT, García-Portilla González P et al. La nicotina como droga. Adicciones. Monografía tabaco. 2004;16(Suppl2):143-153.
- Díaz FJ, Jané M, Saltó E et al. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. Aust N Z J Psychiatry. 2005;39(3):161-168.
- Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Alonso B et al. Fagerstrom test for nicotine dependence vs. heavy smoking index in a general population survey. BMC Public Health. 2009;9:493.
- Blasco J, Martínez-Raga J, Carrasco E, Dida-Attas J. Atención y craving o ganas compulsivas. Avances en su conceptualización y su implicación en la prevención de recaídas. Adicciones. 2008;20(4):365-376.
- De Meneses-Gaya IC, Zuairi AW, Loureiro SR, De Souza Crippa JA. Psychometric properties of the Fagerström test for nicotine dependence. J Bras Pneumol. 2009;35(1):73-82.
- Teixera do Carmo, Andrés-Pueyo A, Álvarez López E. La evolución del concepto de tabaquismo. Cad Saú-de Pública. Rio de Janeiro. 2005;21(4):999-1005.
- Micó JA, Moreno Brea MR, Roca Vinardell A et al. Neurobiología de la adicción a la nicotina. Prevención del Tabaquismo. 2000;2(2):101-105.
- De Granda Orive JI, Solano Reina S, Jareño Esteban J et al. De la neurobiología de la adicción a la nicotina al tratamiento del tabaquismo. Progresos terapéuticos. Prevención del Tabaquismo. 2006;8(3):116-128.
- Zieher LM, Guelman LR. Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina. Farmacología Cardiovascular. 2005;5:30.
- Secko D. Craving nicotine: it's in the genes. CMAJ. 2005;172(2):175-176.
- e! Ensembl Human. Tomado de <[https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)>, consultado el 16 de diciembre de 2022.
- Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N et al. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev. 1999;51(2):397-401.
- Lynagh T, Lynch JW. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin. Front Mol Neurosci. 2012;5:60.
- Zhu D, Xiong WC, Mei L. Lipid rafts serve as a signaling platform for nicotinic acetylcholine receptor clustering. J Neurosci. 2006;26(18):4841-4851.
- Albuquerque E, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 2009;89(1):73-120.

26. Bruneau E, Sutter D, Hume R, Akaaboune M. Identification of nicotinic acetylcholine receptor recycling and its role in maintaining receptor density at the neuromuscular junction in vivo. *J Neurosci*. 2005;25(43):9949-9959.
27. Nelson ME, Kuryatov A, Choi CH et al. Alternate stoichiometries of alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2003;63(2):332-341.
28. Tapia L, Kuryatov A, Lindstrom J. Ca<sup>2+</sup> permeability of the (alpha4)<sub>3</sub>(beta2)<sub>2</sub> stoichiometry greatly exceeds that of (alpha4)<sub>2</sub>(beta2)<sub>3</sub> human acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol*. 2007;71(3):769-776.
29. Pankow JF. A consideration of the role of gas/particle partitioning in the deposition of nicotine and other tobacco smoke compounds in the respiratory tract. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(11):1465-1481.
30. Rose JE, Behm FM, Westman EC, Coleman RE. Arterial nicotine kinetics during cigarette smoking and intravenous nicotine administration: implications for addiction. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56(2):99-107.
31. Pogun S, Yararbas G. Sex differences in nicotine addiction. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):261-291.
32. Murphy SE. Biochemistry of nicotine metabolism and its relevance to lung cancer. *J Biol Chem*. 2021;296:100722.
33. Bidwell LC, Palmer RHC, Brick L et al. Genome-wide single nucleotide polymorphism heritability of nicotine dependence as a multidimensional phenotype. *Psychol Med*. 2016;46(10):2059-2069.
34. Xian H, Scherrer JF, Madden PAF et al. Latent class typology of nicotine withdrawal: genetic contributions and association with failed smoking cessation and psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2005;35(3):409-419.
35. Pergadia ML, Heath AC, Martin NG, Madden PAF. Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychol Med*. 2006;36(7):963-72.
36. Lessov-Schlaggar CN, Pergadia ML, Khroyan TV, Swan GE. Genetics of nicotine dependence and pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(1):178-195.
37. Pérez-Rubio G, López-Flores LA, Ramírez-Venegas A et al. Genetic polymorphisms in CYP2A6 are associated with a risk of cigarette smoking and predispose to smoking at younger ages. *Gene*. 2017;628:205-210.
38. Wassenaar CA, Zhou Q, Tyndale RF. CYP2A6 genotyping methods and strategies using real-time and end point PCR platforms. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):147-162.
39. Johnstone E, Benowitz N, Cargill A et al. Determinants of the rate of nicotine metabolism and effects on smoking behavior. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(4):319-330.
40. Bergen AW, Michel M, Nishita D et al. Drug metabolizing enzyme and transporter gene variation, nicotine metabolism, prospective abstinence, and cigarette consumption. *PLoS One*. 2015;10(7):e0126113.
41. ENCODE Project Consortium. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) project. *Science*. 2004;306(5696):636-640.
42. Shields PG, Lerman C, Audrain J et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7(6):453-458.
43. Pérez-Rubio G, García-Carmona S, García-Gómez L et al. The VNTR48 bp polymorphism in the DRD4 gene is associated with higher tobacco smoking in male Mexican mestizo smokers with and without COPD. *Diagnostics (Basel)*. 2019;10(1):16.
44. Pérez-Rubio G, Ramírez-Venegas A, Díaz VN et al. Polymorphisms in HTR2A and DRD4 predispose to smoking and smoking quantity. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170019.
45. Kalatos K, Nemoda Z, Toth I et al. Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization. Interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):27-31.
46. Saccone NL, Wang JC, Breslau N et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res*. 2009;69(17):6848-6856.
47. Stevens VL, Bierut LJ, Talbot JT et al. Nicotinic receptor gene variants influence susceptibility to heavy smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3517-3525.
48. Li MD, Yoon D, Lee JY et al. Associations of variants in CHRNA5/A3/B4 gene cluster with smoking behaviors in a Korean population. *PLoS One*. 2010;5(8):e12483.
49. Grucza RA, Johnston EO, Krueger RF et al. Incorporating age at onset of smoking into genetic models for nicotine dependence: evidence for interaction with multiples genes. *Addict Biol*. 2010;15(3):346-357.
50. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet*. 2007;16(1):36-49.
51. Lips EH, Gaborieau V, McKay JD et al. Association between a 15q25 gene variant, smoking quantity, and tobacco-related cancers among 17 000 individuals. *Int J Epidemiol*. 2010;39(2):563-577.
52. Pérez-Rubio G, Pérez-Rodríguez M, Fernández-López JC et al. SNPs in NRXN1 and CHRNA5 are associated to smoking and regulation of GABAergic and glutamatergic pathways. *Pharmacogenomics*. 2016;17(10):1145-1158.
53. Saccone NL, Saccone SF, Hinrichs AL et al. Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(4):453-466.
54. Pérez-Rubio G, Falfán-Valencia R, Fernández-López JC et al. Genetic factors associated with COPD depend on the ancestral Caucasian/Amerindian Component in the Mexican population. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):599.