

**Research Report**

Revised Marzo 2010

# Adicción al tabaco – Reporte de investigación

---

## Table of Contents

Adicción al tabaco – Reporte de investigación

Introducción

¿Cuál es el alcance del consumo de tabaco y su costo para la sociedad?

¿Cómo produce sus efectos el tabaco?

¿La nicotina es adictiva?

¿Qué consecuencias trae el consumo de tabaco para la salud física?

¿Cuáles son los efectos del humo de tabaco de segunda y tercera mano?

¿Cuáles son los riesgos de fumar durante el embarazo?

¿Cuántos adolescentes consumen tabaco?

¿Qué son los cigarrillos electrónicos?

Otros productos de tabaco

¿Hay diferencias entre hombres y mujeres a la hora de fumar?

¿Las personas con enfermedades mentales y trastornos de consumo de drogas consumen tabaco con mayor frecuencia?

¿En qué consisten los tratamientos para la dependencia del tabaco?

¿Cómo podemos prevenir el consumo de tabaco?

¿Qué investigaciones se están realizando sobre el consumo de tabaco?

Referencias

¿Dónde puedo hallar más información sobre el tabaco y la nicotina?

# Adicción al tabaco – Reporte de investigación

La información en la *Serie de Reportes de Investigación* forma parte del dominio público y se puede reproducir sin necesidad de pedir autorización. Se agradece mencionar la fuente de la información.

Note: Después de septiembre de 2013, todas las publicaciones de los series de investigación del NIDA se ofrecerá exclusivamente en la red. Solicitudes para copias impresas deben ser recibidas por el 15 de agosto de 2013.

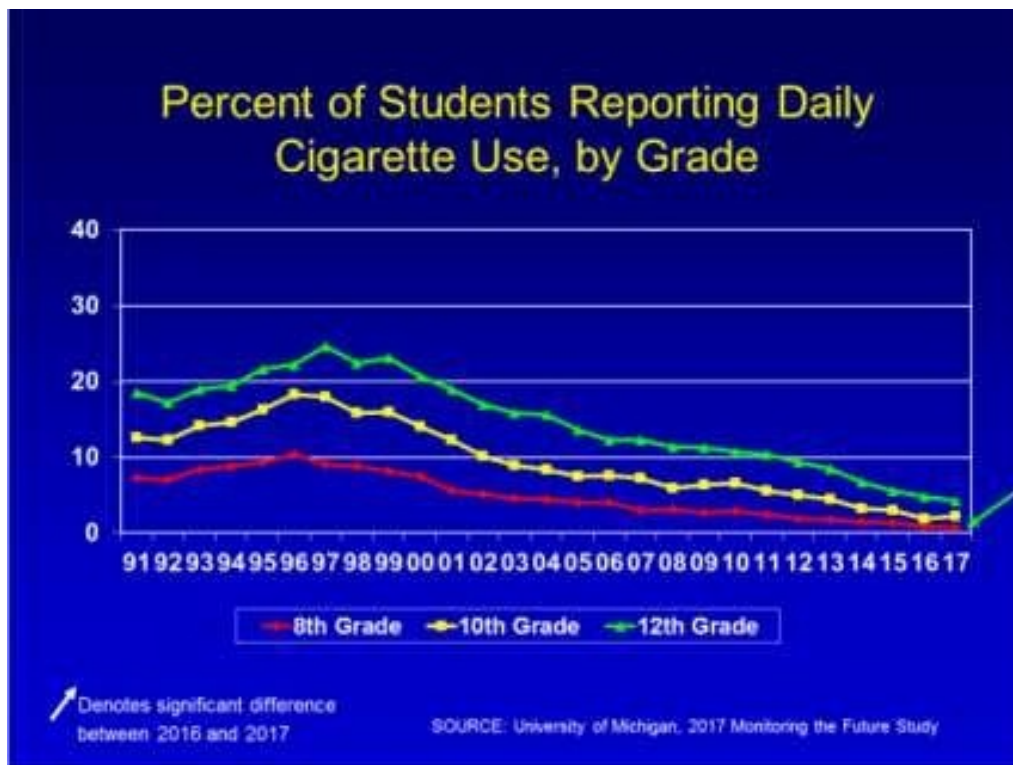
## Introducción

En 2014, se cumplieron 50 años de la publicación del primer informe de la Dirección General de Servicios de Salud sobre el consumo de tabaco y la salud. En 1964, más del 40% de la población adulta fumaba. Una vez que la relación entre el consumo de tabaco y las consecuencias médicas —como distintos tipos de cáncer y enfermedades cardíacas y pulmonares— se arraigaron en la opinión colectiva, se introdujeron cambios en materia de educación y de políticas públicas para reducir el número de personas que fuman. Como resultado de estas iniciativas se logró reducir en forma notable las tasas de tabaquismo en los Estados Unidos, que llegaron a la mitad del nivel que tenían en 1964.<sup>1</sup>

Sin embargo, el consumo de cigarrillos y de otros tipos de tabaco sigue siendo demasiado alto,<sup>2</sup> y algunas poblaciones sufren desproporcionadamente las consecuencias del tabaco en la salud. Cabe observar que las personas con trastornos mentales —incluidas las que consumen drogas— fuman más que la población en general.<sup>3-6</sup> Además, las personas que viven por debajo de la línea de pobreza y las que tienen formación educativa baja son más proclives a fumar que la población general. Si bien el consumo de tabaco es una de las principales causas prevenibles de muerte en los Estados Unidos,<sup>1</sup> las diferencias en el consumo de cigarrillos y de otros productos de tabaco son una causa importante de las disparidades de salud entre algunas de las personas más vulnerables de nuestra sociedad.

# ¿Cuál es el alcance del consumo de tabaco y su costo para la sociedad?

Aproximadamente una cuarta parte de la población usa productos de tabaco, y el 19.4% fuma cigarrillos. Según la encuesta *National Survey on Drug Use and Health* (NSDUH) de 2016, se estima que 63.4 millones de personas mayores de 12 años utilizaron productos de tabaco el mes anterior; esto incluye 51.3 millones de fumadores.<sup>7</sup> Los porcentajes de personas fumadoras continúan disminuyendo año tras año; el porcentaje de personas mayores de 18 años que fuman cigarrillos disminuyó del 20.9% en 2005 al 15.8% en 2016, según la encuesta *National Health Interview Survey* (NHIS) de 2017.<sup>8</sup>



No obstante, las tasas de tabaquismo son mucho más altas entre las personas más vulnerables de nuestra sociedad. El 25% de los estadounidenses que padecen trastornos mentales, incluida la adicción, representan el 40% de los fumadores del país.<sup>9</sup> (véase "[¿Las personas con enfermedades mentales y trastornos de consumo de drogas consumen tabaco con mayor frecuencia?](#)"). Más del 40% de las personas que tienen el certificado GED (de desarrollo de educación general) fuman,<sup>10</sup> la

prevalencia más alta observada entre todos los grupos socioeconómicos.<sup>10</sup> Asimismo, las personas que viven en zonas rurales, en particular en los estados del sureste, consumen tabaco en todas sus formas en proporciones más altas que las que viven en zonas urbanas. Estas diferencias no pueden explicarse totalmente basándose en niveles de pobreza o riqueza.<sup>11</sup>

El consumo de cigarrillos entre los jóvenes ha llegado a los niveles históricos más bajos. Según la encuesta “Observando el futuro” (*Monitoring the Future, MTF*)<sup>12</sup> el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) de 2015, unos 4.7 millones de estudiantes de enseñanza media y secundaria consumieron productos de tabaco durante el mes anterior. Los datos de la encuesta *National Youth Tobacco Survey* (NYTS)<sup>13</sup> indican que los cigarrillos electrónicos fueron la forma más común de consumo de tabaco entre los estudiantes de enseñanza media (5.3%) y secundaria (16%)<sup>13</sup> en 2015. Los cigarrillos electrónicos no contienen tabaco, pero sí contienen nicotina sintética; no obstante, a fines regulatorios se los clasifica como productos de tabaco. Estas conclusiones aparecen reflejadas en otros estudios,<sup>14-17</sup> entre ellos la encuesta MTF.<sup>12</sup> Los científicos no han determinado aún las consecuencias médicas del uso prolongado de los cigarrillos electrónicos o los efectos secundarios del vapor de estos dispositivos (véase ["¿Qué son los cigarrillos electrónicos?"](#)).

Entre 1964 y 2012, alrededor de 17.7 millones de personas murieron por causas vinculadas al consumo de tabaco.<sup>18</sup> Esto significa que anualmente mueren más de 480,000 personas por este motivo.<sup>1</sup> Si las tasas actuales de consumo de tabaco se mantienen, 5.6 millones de estadounidenses que actualmente son menores de 18 años morirán en forma prematura por enfermedades vinculadas al tabaquismo.<sup>13</sup>

Además del tremendo impacto que provocan las muertes prematuras vinculadas al consumo de tabaco, los costos económicos también son altos. Los expertos estiman que entre 2009 y 2012 el costo social por año derivado del consumo de tabaco en los Estados Unidos osciló entre \$289,000 millones y \$332,500 millones. Esto incluye entre \$132,500 millones y \$175,900 millones en la atención médica directa de adultos y \$151,000 millones por la pérdida de productividad ocasionada por las muertes prematuras. En 2006, la pérdida de productividad provocada por la exposición al humo de segunda mano representó un costo para el país de \$5,600 millones.<sup>1</sup> Alrededor del 70% de los costos excesivos de atención médica de los fumadores podrían evitarse si abandonaran el hábito de fumar.<sup>19</sup>

## ¿Cómo produce sus efectos el tabaco?

El humo que producen los productos combustibles de tabaco contiene más de 7,000 sustancias químicas. La nicotina es el componente primario de refuerzo de conducta en el tabaco y es la sustancia que induce la adicción.<sup>20,21</sup> Al tabaco se le agregan cientos de compuestos para realzar su sabor y mejorar la absorción de la nicotina.<sup>22</sup> Fumar cigarrillos es la forma más común de consumir tabaco; no obstante, muchas personas utilizan productos de tabaco sin humo como, por ejemplo, tabaco para mascar y *snuff* (tabaco molido para aspirar), que también contienen nicotina (véase "[Otros productos de tabaco](#)"). En los últimos años se ha popularizado el uso de los cigarrillos electrónicos, que administran nicotina pero no contienen otras sustancias químicas que se encuentran en el tabaco (véase "[¿Qué son los cigarrillos electrónicos?](#)").

El cigarrillo es un sistema de administración de droga muy eficiente con un diseño esmerado. Al inhalar el humo del tabaco, el fumador promedio absorbe 1 a 2 miligramos de nicotina por cigarrillo. Cuando se fuma tabaco, la nicotina alcanza rápidamente los niveles máximos en el flujo sanguíneo e ingresa al cerebro. Un fumador típico aspira hasta 10 veces un cigarrillo en los escasos 5 minutos que lo mantiene encendido.<sup>23</sup> Esto significa que al fumar diariamente un paquete de 20 cigarrillos se estimula el cerebro con nicotina unas 200 veces al día. Los que no inhalan el humo —como los fumadores de cigarros y pipas o quienes consumen tabaco sin humo— absorben la nicotina por las membranas mucosas de la boca y alcanzan los niveles máximos de absorción en la sangre y en el cerebro en forma más lenta.

Inmediatamente después de la exposición a la nicotina se produce una «subida», debido en parte a la estimulación de las glándulas adrenales que genera la droga, lo cual provoca una descarga de epinefrina (adrenalina). Esta liberación de adrenalina estimula el cuerpo y provoca un aumento de la presión sanguínea, la respiración y el ritmo cardíaco.<sup>24</sup> Al igual que otras drogas, la nicotina también activa los circuitos de recompensa del cerebro, los cuales regulan el refuerzo de la conducta y la sensación de placer.<sup>20,21</sup>

## ¿La nicotina es adictiva?

Sí. La mayoría de los fumadores consumen tabaco habitualmente porque son adictos a la nicotina. La adicción se caracteriza por la búsqueda compulsiva y el consumo de la droga, aún a la luz de las

consecuencias negativas para la salud. La mayoría de los fumadores quiere dejar de fumar, y cada año la mitad de ellos se propone dejar de fumar en forma permanente; sin embargo, solo un 6% alcanza esa meta.<sup>25</sup> La mayoría debe hacer varios intentos hasta dejar de fumar en forma permanente.<sup>22</sup> El uso de fármacos como la varenicilina y algunos antidepresivos (como el bupropión) y las terapias de reemplazo de nicotina son de gran utilidad en muchos casos (véase "[¿En qué consisten los tratamientos para la dependencia del tabaco?](#)")<sup>26</sup>

Cuando se administra nicotina, la liberación transitoria de endorfinas en los circuitos de gratificación del cerebro genera un estado de euforia leve y momentánea. Este estado de euforia es mucho más breve que el asociado con otras drogas. Sin embargo, al igual que otras drogas adictivas, la nicotina incrementa los niveles del neurotransmisor dopamina en estos circuitos de recompensa,<sup>20,21,27</sup> lo que refuerza la conducta de consumir la droga. La exposición repetida altera la sensibilidad de estos circuitos a la dopamina e induce cambios en otros circuitos del cerebro vinculados al aprendizaje, al estrés y al autocontrol. En muchos consumidores de tabaco, los cambios que se producen en el cerebro a largo plazo como consecuencia de la exposición continua a la nicotina generan adicción, la cual conlleva síntomas de abstinencia cuando la persona no fuma y hace que sea difícil dejar de fumar.<sup>28,29</sup>

Las propiedades farmacocinéticas de la nicotina —es decir, la forma en que el organismo procesa esta sustancia— contribuyen a su adicción.<sup>24</sup> Cuando el humo del cigarrillo ingresa en los pulmones, pasa al torrente sanguíneo y llega rápidamente al cerebro, de modo que la nicotina alcanza su nivel máximo a los 10 segundos de la inhalación. Pero los efectos agudos de la nicotina también se disipan con rapidez, junto con la sensación gratificante que produce; la brevedad de este ciclo impulsa al fumador a seguir dosificándose para mantener los efectos placenteros y evitar los síntomas de abstinencia.<sup>30</sup> La abstinencia se produce como resultado de la dependencia, cuando el organismo se acostumbra a la presencia de la droga en el sistema. Cuando el consumidor habitual experimenta la falta de nicotina por un largo período comienza a sentir irritabilidad, deseo de consumir la droga, depresión, ansiedad, déficit cognitivo y de atención, trastornos de sueño y aumento del apetito. Estos síntomas de abstinencia pueden comenzar a las pocas horas de haber fumado el último cigarrillo e impulsan al fumador a volver rápidamente a consumir tabaco.

Cuando una persona deja de fumar, los síntomas de abstinencia se mantienen intensos los primeros días posteriores al último cigarrillo fumado y, por lo general, disminuyen en unas pocas semanas.<sup>31</sup>

Sin embargo, en algunas personas los síntomas persisten durante meses, y la intensidad de los síntomas de abstinencia pareciera estar influida por los genes de cada individuo.<sup>30,31</sup>

Además de los efectos placenteros, la nicotina también estimula algunos aspectos cognitivos, como la capacidad para mantener la atención y memorizar la información. No obstante, a largo plazo, el fumar se asocia con la disminución cognitiva y el riesgo de contraer la enfermedad de Alzheimer, lo cual sugiere que las mejoras que produce la nicotina a corto plazo no se compensan con las consecuencias a largo plazo para el funcionamiento cognitivo.<sup>32</sup> Además, las personas con abstinencia de nicotina tienen déficits neurocognitivos, como problemas de atención o memoria.<sup>33</sup> Se reconoce cada vez más que estos síntomas neurocognitivos de abstinencia son los que contribuyen a seguir fumando.<sup>34</sup> Un pequeño estudio sugirió también que la abstinencia puede afectar el sueño de los fumadores muy dependientes, lo cual puede contribuir adicionalmente a las recaídas.<sup>35</sup>

Además del impacto de la droga en múltiples neurotransmisores y sus receptores,<sup>30</sup> existen muchos factores conductuales que pueden afectar la intensidad de los síntomas de abstinencia. Para muchos fumadores, el tocar, oler y mirar un cigarrillo, junto con el rito que implica conseguirlo, tomarlo, encenderlo y fumarlo, son todos factores que se asocian con los efectos placenteros del cigarrillo y pueden agudizar los síntomas de abstinencia o el deseo intenso de fumar.<sup>36</sup> Los procesos de aprendizaje del cerebro asocian estas señales con la producción de dopamina inducida por la nicotina en el sistema de recompensa del cerebro,<sup>21</sup> algo similar a lo que ocurre con otras adicciones. Las terapias de reemplazo de nicotina como las gomas de mascar, los parches y los inhaladores, así como otros medicamentos aprobados para tratar la adicción a la nicotina, contribuyen a aliviar los aspectos fisiológicos de la abstinencia<sup>37-39</sup> (véase "[¿En qué consisten los tratamientos para la dependencia del tabaco?](#)"); no obstante, los deseos intensos de fumar a menudo persisten debido a lo potente que suelen ser estas señales. Las terapias conductuales ayudan a los fumadores a identificar los disparadores ambientales de la compulsión, aplicar estrategias para evitarlos y manejar los sentimientos que surgen cuando no se pueden evitar.<sup>40,41</sup>

## ¿Qué otras sustancias químicas contribuyen al tabaquismo?

Las investigaciones indican que es probable que la nicotina no sea el único componente que promueve la adicción.



El fumar está asociado a una marcada disminución en los niveles de monoaminoxidasa (MAO), una enzima importante que se encarga de la descomposición de la dopamina, así como a una reducción de la MAO en puntos de contacto específicos del cerebro.<sup>42</sup> Este cambio probablemente sea provocado por algunos componentes del humo del tabaco que aún no se han identificado ¿además de la nicotina?, porque sabemos que la nicotina de por sí no produce grandes alteraciones en los niveles de MAO. Las investigaciones en animales sugieren que la inhibición de la MAO aumenta las propiedades reafirmantes de la nicotina, pero se necesitan más estudios para determinar si la inhibición de la MAO afecta la dependencia del tabaco en los seres humanos.<sup>42</sup>

Los estudios en animales también demostraron que el acetaldehído ¿otro componente químico del humo del tabaco creado por la combustión de los azúcares añadidos como endulzantes? aumenta drásticamente las propiedades de refuerzo conductual de la nicotina y puede también contribuir a la adicción al tabaco.<sup>43</sup>

## ¿Qué consecuencias trae el consumo de tabaco para la salud física?

El cigarrillo produce daños en casi todos los órganos del cuerpo <sup>1,44</sup> y es la principal causa prevenible de muerte prematura en los Estados Unidos. A pesar de la disminución de las tasas de tabaquismo, se estima que fumar contribuye a unas 480.000 muertes anuales.<sup>1</sup> Los fumadores mayores de 60 años tienen un índice de mortalidad dos veces más alto que quienes nunca han fumado y se estima que mueren aproximadamente 6 años antes.<sup>45</sup> Dejar de fumar genera beneficios inmediatos para la salud, y es posible recuperar todas o algunas de las reducciones de la expectativa de vida según la edad a la que la persona deje de fumar.<sup>46</sup>

Aunque la nicotina en sí no produce cáncer, el humo del tabaco contiene al menos 69 sustancias químicas cancerígenas,<sup>1</sup> y el tabaquismo representa al menos el 30% de todas las muertes por cáncer.<sup>22</sup> Las tasas generales de muerte por cáncer de los fumadores son dos veces más altas que las de los no fumadores, y el riesgo de fallecimiento por cáncer de los fumadores empedernidos es



cuatro veces mayor que el de los no fumadores.<sup>1</sup>

Entre los distintos tipos de cáncer que produce el tabaco, el más importante es el cáncer de pulmón. El tabaquismo está vinculado al 80-90% de todos los casos de cáncer de pulmón, que es la causa principal de muerte por cáncer tanto para hombres como para mujeres y es responsable del 80% de las muertes por esta enfermedad.<sup>22,47</sup> El fumar incrementa el riesgo de cáncer de pulmón de 5 a 10 veces, con mayor riesgo entre los fumadores empedernidos.<sup>48</sup> El fumar también está vinculado con el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, cervix, riñón y vejiga, así como con las leucemias mieloides agudas.<sup>1</sup> El cigarrillo no es la única forma de consumo de tabaco asociado con el cáncer. El tabaco sin humo (véase "[Otros productos de tabaco](#)") está vinculado con el cáncer de faringe, esófago, estómago y pulmón, y con el cáncer colorrectal.<sup>49</sup>

Además del cáncer, fumar provoca enfermedades pulmonares como bronquitis crónica y enfisema y exacerba los síntomas del asma en adultos y niños. Fumar cigarrillos es el factor de riesgo más importante para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>50</sup> Las estadísticas de supervivencia indican que dejar de fumar ayuda a reparar gran parte del daño pulmonar con el tiempo. No obstante, la EPOC es irreversible; una vez que aparece la enfermedad, el daño pulmonar que causa no se repara con el tiempo.

El fumar también aumenta notablemente el riesgo de enfermedades cardíacas, incluidos los ataques cerebrales o cardíacos, las enfermedades vasculares y el aneurisma.<sup>51,52</sup> Las enfermedades cardiovasculares representan el 40% de todas las muertes relacionadas con el hábito de fumar.<sup>53</sup> El fumar causa enfermedad cardíaca coronaria, que es la principal causa de muerte en los Estados Unidos. También está vinculado a muchos otros trastornos importantes de la salud, como la enfermedad reumática, la inflamación y el deterioro de la función inmunitaria.<sup>1</sup> Según un estudio basado en una muestra representativa de la población, los fumadores jóvenes de entre 26 y 41 años refieren una menor calidad de vida en términos de salud en comparación con personas de la misma franja etaria no fumadoras.<sup>54</sup> Una investigación reciente en animales señaló también que existiría una conexión entre el páncreas y una parte del cerebro que se activa cuando se absorbe la nicotina; esto podría relacionar el cigarrillo con el riesgo de diabetes tipo 2.

## ¿Cuáles son los efectos del humo de tabaco de segunda y tercera mano?

El humo de segunda mano es una importante preocupación de salud pública y un motor para las políticas de ambientes sin humo. El humo de segunda mano, también llamado humo pasivo o secundario, aumenta el riesgo de muchas enfermedades.<sup>55</sup> La exposición al humo de tabaco ambiental entre los no fumadores aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en aproximadamente un 20%.<sup>48</sup> Se estima que el humo de segunda mano causa aproximadamente 53,800 muertes anuales en Estados Unidos.<sup>55</sup> La exposición al humo de tabaco en el hogar también es un factor de riesgo para el asma en los niños.<sup>56</sup>

Fumar también deja residuos químicos en las superficies del lugar donde se ha fumado, que pueden persistir mucho tiempo después de que ha desaparecido el humo. Este fenómeno, conocido como "humo de tercera mano", se reconoce cada vez más como un peligro potencial, especialmente para los niños, que no solo inhalan los vapores que emanan de esos residuos sino que también ingieren residuos que llegan a sus manos cuando se desplazan por el suelo o tocan las paredes y los muebles. Se necesitan más investigaciones sobre los riesgos que plantea el humo de tercera mano para el ser humano, pero un estudio realizado en ratones demostró que la exposición al humo de tercera mano tiene varios efectos en el comportamiento y la salud física, entre ellos hiperactividad y efectos adversos en el hígado y los pulmones.<sup>57</sup>

## ¿Cuáles son los riesgos de fumar durante el embarazo?

Fumar durante el embarazo está relacionado con una serie de resultados desfavorables en el nacimiento, entre ellos:

- bajo peso al nacer y nacimiento prematuro <sup>58,59</sup>
- crecimiento restringido de la cabeza <sup>60</sup>
- problemas con la placenta <sup>61</sup>
- mayor riesgo de que el bebé nazca muerto <sup>62</sup>
- mayor riesgo de aborto espontáneo <sup>62,63</sup>

La exposición prenatal al humo se ha vinculado también con otras consecuencias en la salud y el desarrollo de los niños, entre ellas:

- función pulmonar disminuida, sibilancia persistente y asma, posiblemente por la metilación del ADN<sup>64</sup>
- dificultades visuales, como estrabismo, errores de refracción y retinopatía<sup>65</sup>

Desafortunadamente, el tabaquismo en las mujeres embarazadas es común. En 2014, el 8,4% de las mujeres fumaron en algún momento del embarazo.

Los índices fueron más altos para las mujeres indoamericanas y nativas de Alaska de entre 20 y 24 años: del 13 y el 18%, respectivamente.<sup>66</sup> Una quinta parte de las mujeres que fumaron durante los primeros 6 meses de embarazo dejaron de hacerlo en el tercer trimestre. Las tasas generales de cesación fueron más altas para quienes tenían mayor nivel educativo y un seguro



Photo by [morgueFile.com](http://morgueFile.com)

privado.<sup>66</sup> Por lo tanto, existe una clara necesidad de expandir el tratamiento para dejar de fumar a las mujeres más jóvenes y a las de condición socioeconómica más baja (véase el recuadro "[Cesación del tabaquismo en las mujeres embarazadas](#)").

## ¿Cuántos adolescentes consumen tabaco?

La mayoría de las personas que consumen tabaco comenzaron a hacerlo en la adolescencia, y quienes inician el consumo a edad temprana son más propensos a desarrollar dependencia de la nicotina y a tener problemas para dejarla.<sup>67</sup>

Según la encuesta "Observando el futuro" (*Monitoring the Future, MTF*) de 2017, el 9.7% de los alumnos de 12.º grado, el 5.0% de los de 10.º grado y el 1.9% de los de 8.º grado consumieron cigarrillos el mes anterior.<sup>12</sup>

Los análisis de la encuesta *National Youth Tobacco Survey* (NYTS) de 2012 sobre el consumo de tabaco en los jóvenes revelaron que el 20.8% de los adolescentes con consumo actual de tabaco informaron que sentían deseos de consumir tabaco dentro de los 30 minutos después de despertarse, un síntoma clásico de la dependencia de la nicotina. Este estudio también reveló que el 41.9% informó sentir ansias intensas de consumir tabaco.<sup>68</sup> Otras investigaciones han revelado que el consumo liviano e intermitente de cigarrillos entre los adolescentes se asocia con el mismo nivel de dificultad para dejar de fumar que el consumo diario.<sup>69</sup>

Toda exposición de los jóvenes a la nicotina es preocupante. El cerebro de un adolescente aún está en desarrollo, y la nicotina tiene efectos en el sistema de recompensa del cerebro y las áreas del



Photo by NIDA

cerebro que participan en las funciones emocionales y cognitivas.<sup>70</sup> Las investigaciones sugieren que los cambios relacionados con la nicotina en esas áreas del cerebro durante la adolescencia pueden perpetuar el consumo continuo de tabaco hasta la edad adulta.<sup>71</sup> Estos cambios también contribuyen a una mayor tasa de trastornos por consumo de otras sustancias entre las personas que consumen tabaco durante la adolescencia, algo que a veces se denomina “efecto *gateway*” o de puerta de entrada.<sup>70,72</sup>

La salud mental, la opinión sobre el tabaquismo, la percepción de que los compañeros de escuela fuman y el consumo de otras sustancias son factores adicionales que pueden influir en el riesgo de que un adolescente fume y tenga dependencia de la nicotina.<sup>73</sup> Los problemas emocionales —incluida la depresión<sup>74</sup> y acontecimientos recientes negativos en la vida de la persona <sup>75</sup> — están asociados con el consumo de tabaco entre los adolescentes.

El tabaquismo de los compañeros y dentro de los grupos sociales es un factor ambiental importante que influye en el consumo de tabaco de los adolescentes; fumar en ámbitos sociales es un motivador más importante para los adolescentes que para los fumadores adultos.<sup>76</sup>

Es común que el tabaquismo en la adolescencia siga un patrón intergeneracional, el cual tiene influencias genéticas, epigenéticas y ambientales.<sup>73,77</sup>

Los datos de padres y adolescentes sugieren que la actual dependencia de la nicotina de los padres está fuertemente vinculada con el tabaquismo y la dependencia de los adolescentes. Otros factores —como la educación de los padres, su estado civil y su comportamiento— también influyen en el tabaquismo de



Photo by Mandie Mills, CDC

los adolescentes.

## ¿Qué son los cigarrillos electrónicos?

Los cigarrillos electrónicos (sistemas electrónicos de suministro de nicotina) surgieron en el mercado de Estados Unidos en el año 2007 y su popularidad ha crecido rápidamente.<sup>78</sup> Los cigarrillos o vaporizadores electrónicos son dispositivos que calientan un líquido que contiene solventes, saborizantes y, con frecuencia, nicotina.<sup>79</sup> Los consumidores inhalan el vapor resultante. Existen diversos diseños, algunos de los cuales imitan el aspecto de los cigarrillos tradicionales. Hay más de 7.000 sabores disponibles para los cigarrillos electrónicos,<sup>80</sup> algunos de los cuales son especialmente atractivos para los jóvenes. Muchas tiendas multiservicio, farmacias, supermercados y otros puntos de venta físicos y en línea venden cigarrillos electrónicos, aunque a partir de mediados de diciembre de 2019 es ilegal vender cualquier tipo de nicotina o productos de tabaco a personas menores de 21 años.<sup>237</sup> Algunas tiendas de conveniencia y cadenas de farmacias también han dejado de vender cigarrillos electrónicos para promover la salud pública.

En 2013, más de un tercio de los fumadores de cigarrillos dijeron que habían usado alguna vez cigarrillos electrónicos.<sup>78</sup> Según los datos de la encuesta *Tobacco Products and Risk Perceptions Survey* de 2014, los actuales fumadores de cigarrillos tenían más probabilidades de usar cigarrillos electrónicos. Este análisis determinó que la mitad de los fumadores de cigarrillos habían usado alguna vez un cigarrillo electrónico y que el 20.7% utilizaba actualmente estos dispositivos. Sin embargo, aproximadamente el 10% de los adultos que usaban cigarrillos electrónicos nunca habían fumado anteriormente.<sup>81</sup> Los datos de la encuesta *National Health Interview Survey* de 2014 indicaron que el 0.4% de los adultos que nunca han fumado y el 0.8% de los exfumadores (con 4 o más años de abstinencia) usan actualmente cigarrillos electrónicos.<sup>82</sup> La encuesta también reveló que el 13% de quienes usan cigarrillos electrónicos todos los días eran exfumadores que dejaron de fumar el año anterior.<sup>82</sup>

Al igual que lo que sucede con el consumo de cigarrillos, el uso de cigarrillos electrónicos es más elevado entre las personas con problemas de salud mental: el 3.1% de esa población los usa actualmente en comparación con el 1.1% de quienes no padecen enfermedades mentales.<sup>83</sup>



También es motivo de preocupación que las mujeres embarazadas usen cigarrillos electrónicos, ya que la exposición a la nicotina durante los períodos de vulnerabilidad del desarrollo (incluido el desarrollo prenatal) tiene consecuencias adversas para la salud.<sup>84</sup>

Los usuarios reportan la creencia de que los cigarrillos electrónicos son menos perjudiciales que los cigarrillos tradicionales,<sup>85</sup> y muchos dicen que los usan como ayuda para dejar de fumar cigarrillos tradicionales. Aunque todavía no está claro si los cigarrillos electrónicos son eficaces para ayudar a dejar de fumar, los dispositivos a veces se publicitan para ese fin<sup>86</sup> (véase "[¿Los cigarrillos electrónicos son útiles para dejar de fumar?](#)"). Algunas investigaciones sugieren que los adultos mayores usan estos dispositivos como sustituto del tabaco, aunque no siempre como método para dejar de fumar.<sup>87</sup> Los usuarios también citan la conveniencia y una actitud de conciencia hacia los demás como razones para usar estos productos.<sup>88</sup>

## Informes de muertes relacionadas con el vapeo

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha [alertado](#) al público sobre miles de informes de enfermedades pulmonares graves asociadas con el vapeo, incluidas docenas de muertes. La agencia está trabajando con [los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades \(CDC\)](#) para investigar la causa de estas enfermedades. Muchos de los productos sospechosos analizados por los funcionarios de salud estatales y federales han sido identificados como productos de vapeo que contienen THC, el principal ingrediente psicoactivo de la marihuana. Algunos de los pacientes reportaron una mezcla de THC con nicotina y otros reportaron el vapeo de nicotina solamente.

Mientras los CDC y la FDA continúan investigando otras posibles sustancias contribuyentes, los CDC han identificado un agente espesante, el acetato de vitamina E, como una sustancia química preocupante entre las personas con lesiones pulmonares asociadas con los cigarrillos electrónicos o el vapeo. Recomiendan que las personas no consuman ningún producto que contenga acetato de vitamina E ni ningún producto de vapeo que contenga THC, en particular provenientes de fuentes informales como amigos, familiares o vendedores en persona y en línea. También advierten contra la modificación de cualquier producto comprado en las tiendas y contra el uso de todo producto de vapeo comprado en la calle. Las personas, incluidos los



profesionales de la salud, deben [reportar todo efecto adverso](#) de los productos de vapeo. Los CDC han publicado una [página de información para los consumidores](#).

## ¿Cómo regula el gobierno federal los cigarrillos electrónicos?

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), que regula [los cigarrillos, el tabaco y el tabaco sin humo, adquirió autoridad en 2016 para regular también los](#) sistemas electrónicos de suministro de nicotina (como los cigarrillos electrónicos y los bolígrafos de vapeo), todos los cigarros, los narguiles (pipas de agua), el tabaco para pipa y los geles de nicotina, entre otros productos de tabaco. Según la nueva normativa, los fabricantes de cigarrillos electrónicos deben enumerar los ingredientes. *En diciembre de 2019, el gobierno federal [elevó la edad mínima legal](#) para la compra de productos de tabaco de 18 a 21 años, y en enero de 2020 la FDA emitió una [normativa](#) sobre la venta de cartuchos de vapeo saborizados.*

## ¿Es cierto que los cigarrillos electrónicos son más seguros que los tradicionales?

Es probable que, en conjunto, los cigarrillos electrónicos sean más seguros que los cigarrillos tradicionales desde el punto de vista de la salud física. Sin embargo, como ya se ha mencionado, la nicotina de los cigarrillos electrónicos puede causar adicción y daños neurocognitivos.

Si bien a efectos reglamentarios los cigarrillos electrónicos están clasificados como “productos de tabaco”, no contienen tabaco ni generan los mismos productos tóxicos de combustión, como el alquitrán, que causan cáncer de pulmón y otras enfermedades en los consumidores y en las personas expuestas al humo de segunda mano. Sin embargo, el vapor de los cigarrillos electrónicos por lo general contiene nicotina y una variedad de otras sustancias químicas.<sup>89</sup>

Dado que estos productos son relativamente nuevos, las pruebas sobre los efectos a corto plazo de la exposición al vapor de los cigarrillos electrónicos son limitadas, y se sabe muy poco sobre los efectos que puede tener sobre la salud a largo plazo.

Un análisis de la bibliografía reciente reveló que algunas de las sustancias químicas del líquido

de los cigarrillos electrónicos —el propilenglicol y la glicerina— causan tos e irritación de la garganta.<sup>89</sup> Otras investigaciones sugieren un vínculo entre la exposición al vapor y el deterioro de la función pulmonar.<sup>89</sup> Los análisis químicos que comparan los perfiles de los cigarrillos electrónicos y los cigarrillos tradicionales han sugerido que los cigarrillos electrónicos tienen un perfil cancerígeno reducido e imparten menor potencial de enfermedad.<sup>90</sup> Sin embargo, se han detectado sustancias tóxicas, carcinógenos y partículas metálicas en los líquidos y aerosoles de los cigarrillos electrónicos, y actualmente no está claro el riesgo que representa su uso repetido.<sup>91</sup> Al igual que con los cigarrillos tradicionales, el uso de cigarrillos electrónicos expone involuntariamente a quienes no los usan al vapor de segunda y tercera mano.<sup>91</sup>

Las investigaciones sobre la exposición de segunda mano al vapor de los cigarrillos electrónicos son limitadas, pero un estudio reveló que las concentraciones de material particulado fino durante un evento en el interior de una habitación grande con fumadores de cigarrillos electrónicos eran más altas que las reportadas anteriormente en los lugares donde se permitía fumar cigarrillos.<sup>88</sup> Un estudio in vitro demostró que la exposición de los tejidos y las células de los pulmones al líquido del cigarrillo electrónico inducía un aumento de las respuestas inflamatorias y de los marcadores de estrés oxidativo.<sup>92</sup> Otro estudio que analizó los sabores de los cigarrillos electrónicos reveló que 39 de los 51 sabores analizados dieron resultado positivo de diacetil, una sustancia química asociada con una enfermedad pulmonar obstructiva irreversible llamada bronquiolitis obliterante. También se encontraron otras sustancias químicas asociadas con enfermedades respiratorias graves en las personas expuestas —2,3-pentanediona y acetoína— en muchos saborizantes para cigarrillos electrónicos.<sup>89</sup>

La cantidad de nicotina en el líquido de los cigarrillos electrónicos varía. En algunas investigaciones se ha comprobado que los cigarrillos electrónicos suministran menos nicotina en promedio que los cigarrillos tradicionales,<sup>93</sup> pero los usuarios pueden cambiar los patrones de inhalación para compensar. Los usuarios inexpertos de cigarrillos electrónicos ingieren concentraciones modestas de nicotina, pero quienes usan regularmente estos dispositivos ajustan su inhalación para consumir niveles de la droga similares a los de los cigarrillos tradicionales.<sup>93–95</sup> Los cigarrillos electrónicos más nuevos pueden suministrar cantidades sustanciales de nicotina, y algunos usuarios pueden obtener nicotina a niveles similares<sup>96</sup> o incluso superiores a los de un cigarrillo tradicional.<sup>97,98</sup> Un estudio halló niveles equivalentes del

principal metabolito de la nicotina en la sangre de los fumadores de cigarrillos tradicionales y en los usuarios de cigarrillos electrónicos.<sup>89</sup> Así pues, todas las preocupaciones relacionadas con la nicotina de los cigarrillos tradicionales —adicción, efectos en la función cognitiva y efectos en el desarrollo prenatal— se aplican también a los cigarrillos electrónicos.

## El riesgo de los cigarrillos electrónicos para los niños

Los niños pequeños pueden ingerir accidentalmente la nicotina concentrada en el líquido del cigarrillo electrónico, que a menudo contiene sabores.<sup>91</sup> Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades compararon recientemente las llamadas a los centros de toxicología de Estados Unidos relacionadas con la exposición humana a los cigarrillos electrónicos y a los cigarrillos tradicionales. El estudio reveló que entre septiembre de 2010 y febrero de 2014, la proporción de llamadas por cigarrillos electrónicos entre todas las llamadas relacionadas con cigarrillos aumentó de 0.3% a 41.7%.<sup>99</sup> La mayoría de las exposiciones a los cigarrillos electrónicos ocurrieron entre niños menores de 5 años (51.1%) y personas mayores de 20 años (42.0%), mientras que casi todas las llamadas por exposición a cigarrillos tradicionales involucraron a niños pequeños.<sup>99</sup> Los datos indicaron que una proporción mayor de las llamadas por exposición a los cigarrillos electrónicos (el 57.8%) tuvieron como consecuencia efectos adversos para la salud en comparación con la exposición a los cigarrillos tradicionales (el 36.0%). Estos efectos adversos para la salud incluyeron vómitos, náuseas e irritación de los ojos.<sup>99</sup>

¿Los cigarrillos electrónicos son útiles para dejar de fumar?

Algunas investigaciones sugieren que los cigarrillos electrónicos pueden ayudar a las personas a dejar de fumar, mientras que otros datos sugieren que pueden impedir la cesación del tabaquismo y pueden abrir la puerta al consumo de cigarrillos tradicionales a personas que de otro modo no los probarían. Por lo tanto, se necesita mucha más investigación sobre esta cuestión.

Un análisis de estudios recientes reveló que la probabilidad de dejar de fumar era un 28% menor entre las personas que usaban cigarrillos electrónicos en comparación con quienes no

usaban esos dispositivos, independientemente de que los usuarios estuvieran interesados en dejar de fumar.<sup>100</sup> Investigaciones realizadas en el Reino Unido sugieren que entre los fumadores que siguen fumando cigarrillos tradicionales, el uso diario de los cigarrillos electrónicos se asoció con un aumento de los intentos de dejar de fumar o reducir el consumo, pero no con el éxito.<sup>101</sup> Sin embargo, otro análisis estimó que 16.000 fumadores en Inglaterra pudieron dejar de fumar en 2014, algo que no hubieran podido hacer si no hubiesen dispuesto de cigarrillos electrónicos.<sup>102</sup> Un examen y un metaanálisis también indicaron que el uso de cigarrillos electrónicos durante un mínimo de 6 meses estaba asociado con el abandono del tabaquismo o la reducción del número de cigarrillos consumidos.<sup>103</sup>

## Los cigarrillos electrónicos y los adolescentes

Los datos de las encuestas nacionales sugieren que los cigarrillos electrónicos son el producto de administración de nicotina más popular entre los jóvenes.<sup>12-17</sup> Un examen de la bibliografía reveló que hasta el 20% de los adolescentes que actualmente usan cigarrillos electrónicos nunca habían fumado un cigarrillo tradicional.<sup>87</sup>

Una preocupación importante es que los sabores, el diseño y la comercialización de los cigarrillos electrónicos atraen especialmente a los jóvenes,<sup>91</sup> y que al iniciar a los jóvenes en la nicotina y glamurizar una conducta similar a la de los fumadores, los cigarrillos electrónicos podrían abrir la puerta al consumo de cigarrillos en una población que es particularmente vulnerable a la adicción y que históricamente ha visto disminuir el consumo de cigarrillos.

Algunas investigaciones indican que el uso de cigarrillos electrónicos puede llevar al consumo de cigarrillos tradicionales entre los adolescentes y los adultos jóvenes.<sup>104</sup> Según los datos de la encuesta NYTS de 2012, los jóvenes que solo habían usado cigarrillos electrónicos reportaron mayor intención de fumar cigarrillos tradicionales que sus compañeros que nunca habían usado esos dispositivos. La encuesta no encontró ninguna relación entre el uso del cigarrillo electrónico y la intención de dejar de fumar entre los jóvenes que eran fumadores actuales, lo que indica que este grupo de edad no ve estos productos principalmente como herramientas de ayuda para dejar de fumar.<sup>105</sup> Un estudio de cohorte longitudinal de jóvenes de 16 a 26 años que nunca habían fumado cigarrillos tradicionales reveló que el 2,3% (16 participantes) consumían cigarrillos electrónicos al comienzo del estudio. Después de un año

de seguimiento, aproximadamente el 69% (11 de 16) de estos participantes progresaron a fumar cigarrillos tradicionales, en comparación con el 18,9% (128 de 678) entre aquellos que nunca habían usado un cigarrillo electrónico.<sup>106</sup> Otro estudio reveló que el uso de cigarrillos electrónicos el mes anterior predecía el consumo futuro de cigarrillos, pero que el consumo de cigarrillos el mes anterior no predecía el uso futuro de cigarrillos electrónicos.<sup>107</sup>

Muchos jóvenes reportan que experimentan con los cigarrillos electrónicos por curiosidad, porque los sabores les atraen o por las influencias de sus compañeros.<sup>108</sup> La mayoría de los jóvenes que reportaron el uso de cigarrillos electrónicos en un estudio tenían amigos que consumían estos productos. Casi la mitad de los adolescentes que usaban cigarrillos electrónicos dijeron que no creían que estos productos estuvieran asociados con riesgos para la salud.<sup>109</sup> Los jóvenes también percibían los cigarrillos electrónicos como fáciles de obtener, "geniales" y una mejor alternativa a los cigarrillos porque se consideraban más saludables y podían usarse en cualquier lugar. Entre los jóvenes que dejaron de usar cigarrillos electrónicos, las principales razones subyacentes fueron las preocupaciones por la salud, la pérdida de interés, el alto costo, el mal sabor y la percepción de que los cigarrillos electrónicos producían menos satisfacción que los cigarrillos tradicionales.<sup>108</sup>

## Otros productos de tabaco

Si bien en los últimos 40 años hubo una disminución importante en la cantidad de cigarrillos fumados, el consumo de otros productos de tabaco está en aumento, especialmente entre los jóvenes.<sup>110</sup> Estos productos incluyen:

- **Cigarros:** tabaco envuelto en hojas de tabaco o en otra sustancia que contiene tabaco (en vez de papel); se pueden comprar individualmente
- **Cigarros pequeños:** similares a los cigarros pero más pequeños; cuestan menos y también se pueden comprar individualmente
- **Narguiles (hookahs) o pipas de agua:** pipas con un tubo largo y flexible por el que se aspira el humo de tabaco saborizado encendido a través del agua contenida en un bol
- **Tabaco sin humo:** productos como el tabaco masticable y el tabaco molido (*snuff*) que se

colocan en la boca, entre los dientes y la encía

- **Tabaco en polvo:** mezclas que se inhalan por la nariz

En 2014, casi un cuarto de los estudiantes de la escuela secundaria reportaron el consumo de un producto de tabaco el mes anterior; los más populares fueron los cigarrillos electrónicos (13.4%), los narguiles o hookahs (9.4%), los cigarrillos (9.2%), los cigarros (8.2%), el tabaco sin humo (5.5%) y el *snus* (pasta de tabaco húmeda) (1.9%).<sup>17</sup>

## Cigarros

En 2016, aproximadamente 12 millones de personas de 12 años o más (el 4.6% de la población adolescente y adulta) habían fumado cigarros el mes anterior.<sup>7</sup> La mayoría de los adolescentes y los jóvenes que fumaron cigarros también fumaban cigarrillos.<sup>111</sup>

## Cigarros pequeños

Los datos del Suplemento sobre el consumo de tabaco de la *Current Population Survey* (encuesta de población actual) y de la encuesta NSDUH sugieren que los hombres más jóvenes y con desventajas económicas comienzan a consumir tabaco en forma de cigarros pequeños.<sup>111</sup> Entre 2002 y 2011, el consumo de cigarrillos el mes anterior disminuyó entre hombres y mujeres en todos los grupos etarios. Sin embargo, durante el mismo período las tasas de consumo de cigarros pequeños entre los hombres de 18 a 25 años se mantuvieron constantes (en aproximadamente el 9%).<sup>111</sup>

## Narguiles (*hookahs*) o pipas de agua

Según la encuesta NYTS, entre 2011 y 2014 aumentó el uso de narguiles entre los estudiantes de la escuela media y secundaria a pesar de la disminución del consumo de cigarrillos y cigarros.<sup>17</sup> Las investigaciones también sugieren que el índice de uso de narguiles para fumar tabaco aumenta en el primer mes de la universidad.<sup>112</sup> Datos nacionales representativos de estudiantes universitarios indican que quienes fuman cigarrillos o cigarros todos los días (al igual que quienes consumen marihuana) tuvieron mayor probabilidad de usar pipas de agua con frecuencia.<sup>113</sup>

Quienes usan narguiles pueden creer equivocadamente que son menos adictivos que los cigarrillos; sin embargo, una sesión de narguile expuso a los usuarios a un volumen mayor de humo y a niveles más altos de las sustancias tóxicas del tabaco (como el alquitrán) que un solo cigarrillo.<sup>114</sup> Además,

fumar en narguile está vinculado con la dependencia de la nicotina y las consecuencias médicas asociadas<sup>115,116</sup> (véase [“¿Qué consecuencias trae el consumo de tabaco para la salud física?”](#)). Las revisiones de la literatura sobre los usuarios de pipas de agua sugieren que, al igual que quienes consumen tabaco en otras formas, muchos han tratado de dejar pero no han logrado hacerlo por sí solos.<sup>115</sup> Estos hallazgos indican la necesidad de políticas de control de tabaco e intervenciones de prevención y tratamiento para este método de consumo de nicotina similares a las que existen para los cigarrillos.

## Tabaco sin humo

En 2016, 8.8 millones de personas de 12 años o más (el 3.3% de esa población) consumieron tabaco sin humo el mes anterior.<sup>7</sup> En general, el consumo de tabaco sin humo entre las personas adultas disminuyó entre 1992 y 2003, pero se ha mantenido constante desde entonces.<sup>117</sup> Datos longitudinales sugieren que es más probable que las personas pasen del tabaco sin humo a fumar cigarrillos que a la inversa.<sup>118</sup> Si bien los fumadores pueden intentar consumir tabaco sin humo para fumar menos o dejar de fumar, las investigaciones sugieren que esa estrategia no da resultado.<sup>116</sup> Sin embargo, hay quienes argumentan que consumir tabaco sin humo en vez de fumar cigarrillos puede ayudar a reducir los daños asociados con fumar cigarrillos tradicionales.<sup>119</sup>

## Consumo de tabaco en múltiples formas

Algunos consumidores de tabaco lo consumen de varias maneras (consumo múltiple). Esta conducta está asociada con una mayor dependencia de la nicotina<sup>120</sup> y con el riesgo de otros trastornos de consumo de drogas.<sup>72</sup> Los análisis de una década de datos de la encuesta NSDUH hallaron índices sostenidos de consumo múltiple entre 2002 y 2011 (8.7 a 7.4%) entre las personas de 12 años o más. Sin embargo, el consumo de algunas combinaciones de productos (como cigarrillos y tabaco sin humo, cigarros y tabaco sin humo o el consumo de más de dos productos) aumentó durante ese período.<sup>120</sup>

Entre las personas menores de 26 años, los índices de consumo múltiple de tabaco aumentaron a pesar de la disminución del consumo de tabaco en general. El consumo múltiple de tabaco se asoció con personas del sexo masculino, de poca educación, con ingresos relativamente bajos y que adoptaban conductas de riesgo.<sup>120</sup> En 2014, aproximadamente 2.2 millones de estudiantes de la escuela media y secundaria habían consumido dos o más tipos de productos de tabaco el mes



anterior, según la encuesta NYTS.<sup>121</sup> El consumo múltiple de tabaco fue corriente, incluso entre los estudiantes que consumieron productos de tabaco 5 días o menos el mes anterior.<sup>121</sup> La encuesta NYTS de 2012 halló que el 4.3% de los estudiantes habían consumido tres o más tipos de tabaco. Este estudio también observó que el sexo masculino, la utilización de productos saborizados, la dependencia de la nicotina, la receptividad a la publicidad de tabaco y el consumo percibido de los compañeros fueron todos factores asociados con el consumo múltiple de tabaco en los jóvenes.<sup>122</sup>

## El consumo de tabaco saborizado en adolescentes y jóvenes

Una preocupación específica sobre los cigarrillos electrónicos y otros productos de tabaco como los cigarros pequeños y los narguiles es el agregado de saborizantes, que pueden hacerlos particularmente atractivos para los jóvenes.<sup>17,111</sup> La ley Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act de 2009 prohibió la venta de cigarrillos con sabor que no sea mentol, pero otros productos saborizados de tabaco, como los cigarros pequeños y el tabaco sin humo, todavía pueden venderse. Agregar sabores a los productos de tabaco o a la solución de nicotina que se usa en los cigarrillos electrónicos puede hacerlos más atractivos para algunos usuarios porque pueden enmascarar el gusto áspero.<sup>108,123</sup> Si bien es necesario realizar más investigaciones sobre la manera en que los sabores afectan el consumo a largo plazo, los expertos en salud han manifestado preocupación por el hecho de que muchos de los sabores que se encuentran en los productos de tabaco también se encuentran en golosinas y bebidas.<sup>124</sup> Esos sabores pueden hacerlos más atractivos para los adolescentes y pueden contribuir al mayor consumo de estos productos entre las personas jóvenes.

Aproximadamente el 6.3% de los estudiantes de la escuela media y secundaria reportaron consumir cigarrillos saborizados o pequeños cigarros saborizados, según la encuesta NYTS de 2011.<sup>125</sup> Los datos de la misma encuesta correspondientes al año 2014 indican que de los estudiantes de la escuela media y secundaria que en la actualidad consumen tabaco, alrededor del 70% —aproximadamente 3.26 millones de jóvenes— habían consumido al menos un producto de tabaco saborizado el mes anterior.<sup>126</sup> Entre quienes consumieron el mes anterior, los productos saborizados usados con mayor frecuencia fueron cigarrillos electrónicos, tabaco para narguile y cigarros.<sup>126</sup> Aparentemente, los jóvenes no necesariamente "dejan atrás" la etapa del consumo de productos de tabaco saborizados: entre los adultos de 18 a 34 años, casi un quinto (el 18.5%) de quienes consumen tabaco consumen productos saborizados (incluidos

productos con sabor mentolado).<sup>127</sup>

## ¿Hay diferencias entre hombres y mujeres a la hora de fumar?

Generalmente, los hombres tienden a consumir todos los productos de tabaco en mayor cantidad que las mujeres.<sup>128</sup> En 2015, el 16.7% de los hombres adultos y el 13.6% de las mujeres adultas fumaban cigarrillos.<sup>129</sup> Esas diferencias pueden estar relacionadas con una combinación de factores fisiológicos (particularmente las hormonas ováricas), culturales y conductuales.<sup>130</sup>



Photo by ©Thinkstock.com/[BananaStock](#)

Los resultados de estudios de neuroimágenes sugieren que el fumar activa más los circuitos de recompensa en los hombres que en las mujeres.<sup>131</sup> Este hallazgo concuerda con la idea de que los hombres fuman por el efecto reafirmador de la nicotina, mientras que las mujeres lo hacen para regular el estado de ánimo o en respuesta a señales relacionadas con el cigarrillo. Un estudio de las respuestas al estrés y las ansias intensas de tabaco entre mujeres y hombres que estaban tratando de dejar de fumar halló que, durante la abstinencia, los niveles más bajos de cortisol (la hormona del estrés) predijeron la recaída en los hombres. Sin embargo, lo que predijo la recaída en las mujeres fue el nivel alto de cortisol.<sup>132</sup> Otros trabajos sobre la abstinencia hallaron que fumar un cigarrillo con nicotina, en comparación con un cigarrillo sin nicotina, alivió los síntomas de abstinencia y el estado de ánimo negativo más en los hombres que en las mujeres. Las mujeres obtuvieron el mismo alivio de cigarrillos con y sin nicotina, lo que sugiere que para ellas la droga fue menos gratificante que

para los hombres.<sup>133</sup>

El deseo intenso de fumar (compulsión) es el motivo principal que hace que a quienes fuman cigarrillos les resulte difícil dejar, y esa compulsión puede ser desencadenada por señales sensoriales y por el estrés. Las investigaciones sugieren que las mujeres experimentan ansias más intensas de fumar que los hombres en respuesta al estrés,<sup>134</sup> pero los hombres podrían ser más sensibles a las señales del entorno.<sup>135</sup> Además, datos longitudinales de encuestas internacionales realizadas en cuatro países industrializados indicaron que no hubo diferencia entre hombres y mujeres en cuanto al deseo de dejar de fumar, los planes para dejar de fumar o los intentos de dejar de fumar. Sin embargo, las mujeres fueron un 31% menos propensas a tener éxito.<sup>136</sup> Un motivo por el que las mujeres pueden tener dificultad para dejar de fumar es el aumento de peso después de dejar el tabaco. Es necesario abordar esta preocupación en las sesiones de asesoramiento conductual y en los tratamientos complementarios de todos los fumadores.<sup>137</sup>

La menor tasa general de abandono del tabaquismo en las mujeres puede reflejar diferencias de género en respuesta a medicamentos específicos (véase "[¿En qué consisten los tratamientos para la dependencia del tabaco?](#)"). Por ejemplo, la vareniclina tiene mayor eficacia en el corto y mediano plazo (a 3 y 6 meses) entre las mujeres que fuman. Sin embargo, los índices de cesación son similares para hombres y mujeres a un año cuando usan vareniclina.<sup>138</sup> En contraste, una combinación de vareniclina y bupropión fue menos eficaz para dejar de fumar entre las mujeres que entre los hombres.<sup>139</sup>

Otra preocupación particular relacionada con el consumo de tabaco en las mujeres es fumar durante el embarazo (véase "[¿Cuáles son los riesgos de fumar durante el embarazo?](#)").

## ¿Las personas con enfermedades mentales y trastornos de consumo de drogas consumen tabaco con mayor frecuencia?

Hay una comorbilidad importante entre el consumo de tabaco y los trastornos mentales. Las personas con enfermedades mentales fuman a una tasa dos a cuatro veces mayor que la de la

población en general. Desde 2009 hasta 2011, el 36.1% de las personas con enfermedades mentales fumaron, en comparación con el 21.4% de los adultos sin enfermedad mental.<sup>140</sup> Los índices de tabaquismo son especialmente altos entre los pacientes con enfermedades mentales graves (es decir, los que demuestran mayor discapacidad funcional). Si bien las estimaciones varían, entre el 70 y el 85% de las personas con esquizofrenia y entre el 50 y el 70% de las personas con trastorno bipolar fuman.<sup>141,142</sup>

Los índices de tabaquismo más altos se dieron entre las personas con enfermedades mentales menores de 45 años, las personas con bajo nivel de educación y las personas que viven por debajo del umbral de pobreza.<sup>143</sup> Datos longitudinales de NSDUH (2005–2013) indican que el tabaquismo entre los adultos con trastornos crónicos ha disminuido significativamente, pero continúa siendo particularmente alto entre quienes reportan ansiedad, depresión y trastornos por consumo de drogas.<sup>3</sup> Se cree que el tabaquismo tiene más prevalencia entre las personas con depresión y esquizofrenia porque la nicotina podría aliviar temporalmente los síntomas de estas enfermedades, como la poca concentración, el estado de ánimo deprimido y el estrés.<sup>144–146</sup> Pero es importante observar que el dejar de fumar se ha vinculado con el mejoramiento de la salud mental—inclusive con reducción de la depresión, la ansiedad y el estrés— y con un mejor estado de ánimo y calidad de vida.<sup>147</sup>

Los análisis de datos longitudinales de NSDUH también hallaron una mayor prevalencia de consumo de tabaco sin humo entre las personas con trastornos de salud mental y trastornos por consumo de drogas.<sup>3</sup> Otra investigación basada en los datos de la encuesta *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* halló que todos los tipos de dependencia de drogas estaban asociados con la dependencia de nicotina.<sup>148</sup> El tabaquismo también es altamente prevalente entre las personas que están en tratamiento por trastornos por el consumo de drogas,<sup>149</sup> y la mayoría de los estudios hallaron índices del 65 al 85% entre los pacientes que estaban en tratamiento por adicción.<sup>149</sup>

Además, los fumadores que sufren un trastorno de salud mental tienden a fumar más cigarrillos que la población en general. La cantidad promedio de cigarrillos fumados el mes anterior fue mayor entre quienes tenían una enfermedad mental que entre las personas sin enfermedad mental: 331 versus 310.<sup>150</sup> El alto consumo de cigarrillos es un problema particular para quienes sufren una enfermedad mental grave. Si bien los adultos con enfermedades mentales graves representaron solo el 6.9% de los fumadores el mes anterior, el grupo consumió el 8.7% de todos los cigarrillos vendidos, según

## Alta prevalencia de tabaquismo entre las personas con esquizofrenia

Los investigadores están trabajando para identificar los circuitos del cerebro que contribuyen a la alta prevalencia del tabaquismo entre las personas con esquizofrenia. La esquizofrenia está asociada con extensas reducciones en la conectividad funcional entre la corteza del cíngulo anterior dorsal y diversas partes del sistema límbico. Un informe identificó 15 circuitos en los que la reducción de la conectividad funcional estuvo correlacionada con la gravedad de la adicción a la nicotina.<sup>152</sup>

Las personas con trastornos mentales o trastornos por el consumo de drogas no dejan de fumar en la misma proporción que la población general.<sup>4</sup> Las respuestas a encuestas de personas que han fumado en algún momento de su vida indicaron que eran menos los fumadores con enfermedad mental que habían dejado de fumar en comparación con quienes no tenían trastornos psiquiátricos: el 47.4% de las personas sin enfermedad mental que han fumado alguna vez en la vida fumó el mes anterior, comparado con el 66% de quienes sufren una enfermedad mental.<sup>150</sup> Tener una enfermedad mental al momento de abandonar el tabaquismo es un factor de riesgo para la recaída, incluso para quienes se han mantenido en la abstinencia durante más de un año.<sup>153</sup> Muchos fumadores con enfermedad mental quieren dejar de fumar por las mismas razones que citan otros (como la salud y la familia), pero podrían ser más vulnerables a las recaídas asociadas con el estrés y los sentimientos negativos.<sup>154</sup>

La disparidad en la prevalencia del tabaquismo está costando vidas. Un estudio reciente halló que las enfermedades relacionadas con el tabaco representaron aproximadamente el 53% de las muertes de personas con esquizofrenia, el 48% de las muertes de personas con trastorno bipolar y el 50% de las muertes de personas con depresión.<sup>155</sup>

Desde la década de 1980, muchos proveedores de atención médica han creído que las personas con esquizofrenia fuman para aliviar síntomas como la poca concentración, el decaimiento del estado de ánimo y el estrés.<sup>147</sup> Pero las investigaciones ahora están mostrando que el tabaquismo está asociado con peores resultados de salud conductual y física en las personas con enfermedades

mentales, y dejar de fumar está mostrando beneficios claros para esta población.<sup>147,156</sup> Programas integrales para el control del tabaco y mejores esfuerzos para prevenir y tratar la adicción a la nicotina entre quienes sufren una enfermedad mental reducirían las enfermedades y las muertes. El tratamiento integrado —terapias concurrentes para la enfermedad mental y la adicción a la nicotina— probablemente arroje los mejores resultados.<sup>157</sup>

Los fumadores que reciben tratamiento para la salud mental tienen índices más altos de éxito para dejar de fumar que quienes no lo reciben.<sup>6</sup> Además, los tratamientos basados en la evidencia que dan resultado en la población general también son eficaces para los pacientes con enfermedades mentales. Por ejemplo, las personas con esquizofrenia mostraron mejores índices de cesación del tabaquismo con el fármaco bupropión en comparación con quienes recibieron un placebo, y sus síntomas psiquiátricos no empeoraron.<sup>158,159</sup> La combinación del fármaco vareniclina y el apoyo conductual ha mostrado ser promisoria para ayudar a las personas con trastorno bipolar y trastorno depresivo profundo a dejar de fumar, sin empeorar los síntomas psiquiátricos.<sup>160</sup> Un ensayo clínico halló que una combinación de vareniclina con terapia cognitivo conductual (TCC) fue más eficaz que la TCC por sí sola para ayudar a las personas con enfermedades mentales graves a dejar de fumar por un período prolongado (después de un año de tratamiento y a los 6 meses de la finalización del tratamiento).<sup>161</sup>

## ¿En qué consisten los tratamientos para la dependencia del tabaco?

Existen tratamientos eficaces que apoyan el proceso de cesación del tabaquismo. Los mismos incluyen terapias conductuales y medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Entre las farmacoterapias aprobadas por la FDA se cuentan varias formas de tratamientos de reemplazo de nicotina, al igual que el bupropión y la vareniclina. Las investigaciones indican que los fumadores que reciben una combinación de tratamiento conductual y medicamentos para abandonar el tabaquismo dejan de fumar en mayor proporción que quienes reciben intervención mínima.<sup>37,40,162–167</sup>

Intervenciones como el asesoramiento breve de un trabajador del área de la salud, las líneas telefónicas de ayuda, los mensajes de texto automatizados y los materiales impresos de autoayuda también

pueden facilitar el dejar de fumar.<sup>163</sup> Las intervenciones para abandonar el tabaquismo que utilizan aplicaciones para dispositivos móviles y redes sociales también muestran señales alentadoras para aumentar el abandono del tabaco.<sup>168</sup> Es importante que el tratamiento para dejar de fumar sea tan personalizado como sea posible, ya que algunas personas fuman para evitar los efectos negativos de



Photo by ©iStock



la abstinencia mientras que otras están más motivadas por los aspectos gratificantes de fumar.

## Informe de la Dirección General de Servicios de Salud sobre la cesación del tabaquismo

El Informe de la Dirección General de Servicios de Salud sobre la cesación del tabaquismo, publicado en enero del 2020, presenta evidencias de que dejar de fumar es beneficioso a cualquier edad y mejora el estado de salud y la calidad de vida. También reduce el riesgo de muerte prematura y puede agregar hasta una década a la expectativa de vida.

La prevalencia del consumo y la dependencia del tabaco entre los adolescentes —al igual que el impacto neurobiológico y las consecuencias médicas de la exposición a la nicotina— sugieren que los entornos de atención pediátrica primaria deberían ofrecer tratamientos de cesación tanto a los adolescentes como a los padres que consumen tabaco.<sup>169</sup> Las pautas clínicas actuales no recomiendan medicamentos para la cesación del tabaquismo en adolescentes debido a la falta de estudios de alta calidad;<sup>170</sup> sin embargo, la combinación de tratamientos conductuales —como el estímulo motivacional y la terapia cognitivo conductual— se ha mostrado prometedora para ayudar a los adolescentes a dejar el tabaco.<sup>171</sup> Es necesario realizar más estudios bien diseñados sobre la cesación del tabaquismo en adolescentes fumadores, particularmente en el área de los tratamientos farmacológicos para la dependencia de la nicotina.<sup>170</sup>

## Tratamientos conductuales

La orientación conductual normalmente es provista por especialistas en cesación del tabaquismo durante cuatro a ocho sesiones.<sup>40</sup> Se ha encontrado que tanto la orientación en persona como la que se realiza por teléfono fueron beneficiosas para los pacientes que también están utilizando medicamentos para dejar de fumar.<sup>164</sup> Hay disponible una variedad de enfoques y estrategias de apoyo psicológico para este fin.

**Terapia cognitivo conductual (TCC).** La terapia cognitivo conductual ayuda a los pacientes a identificar los factores desencadenantes —personas, lugares o cosas que incitan el comportamiento— y les enseña habilidades para evitar las recaídas (por ejemplo, técnicas de

relajación) y estrategias efectivas para evitar fumar frente a situaciones estresantes o factores desencadenantes.<sup>172,173</sup> Un estudio que comparó la TCC con educación básica de salud observó que ambas intervenciones redujeron la dependencia de la nicotina.<sup>174</sup> Sin embargo, otro estudio halló que entre los fumadores que intentaban dejar de fumar con un parche de reemplazo de nicotina, los pacientes que participaron en seis sesiones de terapia conductivo conductual intensiva grupal tuvieron mejores índices de cesación que quienes recibieron seis sesiones de educación general de salud.<sup>175</sup>

**Entrevistas motivacionales.** En las entrevistas motivacionales, los consejeros ayudan a los pacientes a explorar y resolver su ambivalencia sobre dejar de fumar y aumentan su motivación para realizar cambios saludables. Las entrevistas motivacionales se enfocan en el paciente y no son agresivas. El consejero señala las discrepancias entre los objetivos o los valores del paciente y su conducta actual. Las entrevistas se ajustan a la resistencia al cambio del paciente y apoyan la autoeficacia y el optimismo.<sup>173</sup> Hay estudios sobre entrevistas motivacionales que sugieren que este tipo de intervención tiene como resultado índices de cesación más altos que los consejos breves sobre dejar de fumar o el cuidado habitual.<sup>176</sup>

**Atención y conciencia plena.** En los tratamientos para dejar de fumar basados en la conciencia plena, los pacientes aprenden a aumentar la conciencia de las sensaciones, los pensamientos y la compulsión que pueden llevar a una recaída, y a distanciarse de ellos.<sup>177</sup> En esta terapia, los pacientes prestan atención deliberada a los pensamientos que desencadenan las ganas de fumar y la urgencia de consumir tabaco y los replantean cognitivamente como algo esperado y tolerable. Los pacientes aprenden técnicas que les ayudan a tolerar las emociones negativas —incluso el estrés y las ansias intensas— sin volver a consumir tabaco y sin ninguna otra conducta poco sana.<sup>177</sup> En la última década, el interés por el tratamiento basado en la conciencia plena ha aumentado, y los estudios muestran que este enfoque beneficia la salud mental en general y puede ayudar a evitar la recaída en el tabaquismo.<sup>178</sup> Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos bien controlados.

**Apoyo telefónico y líneas para dejar de fumar.** Como parte de los esfuerzos para controlar el tabaco, todos los estados cuentan con números de teléfono gratuitos atendidos por consejeros especializados en dejar de fumar que brindan información y apoyo (800-QUIT-NOW o 800-784-8669). Los estudios sobre las intervenciones que se realizan a través de las líneas telefónicas para dejar de fumar indican que los fumadores que llaman a estos números se benefician con los servicios,<sup>179</sup>

particularmente cuando un consejero los vuelve a llamar y se realizan varias sesiones.<sup>180</sup> Hay poca evidencia sobre cuál es el número óptimo de llamadas necesarias, pero los fumadores que participaron en tres o más llamadas tuvieron mayor probabilidad de dejar de fumar que quienes solo recibieron material educativo, consejos breves o solo farmacoterapia.<sup>180</sup> Las líneas para dejar de consumir tabaco también han resultado útiles para ayudar a las personas que consumen tabaco sin humo.<sup>181</sup> El Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos ofrece una línea para dejar de fumar (877-44U- QUIT o 877-448-7848), además de información adicional y herramientas para dejar el tabaco (incluidos mensajes de texto y otras herramientas de apoyo a través del teléfono) en <https://smokefree.gov/>.

**Apoyo a través de mensajes de texto, servicios en línea y redes sociales.** La tecnología, incluidos los teléfonos móviles, internet y las plataformas de las redes sociales, puede ser útil para ofrecer intervenciones para dejar de fumar. Estas tecnologías tienen el poder de ampliar el acceso a la atención, ya que extienden el trabajo de los consejeros y eliminan las barreras geográficas que pueden disuadir a las personas de iniciar un tratamiento.

Una revisión de la literatura sobre las intervenciones para dejar de fumar basadas en la tecnología (internet, computadora personal y teléfono móvil) halló que estos apoyos pueden aumentar la probabilidad de que las personas adultas dejen de fumar, en comparación con ninguna intervención o con información de autoayuda, y pueden ser eficaces en función del costo como complemento de otros tratamientos.<sup>182</sup> La tecnología no debe ser necesariamente reciente ni sumamente sofisticada para ayudar a aumentar los índices de cesación. Por ejemplo, hay estudios que sugieren que los adultos que reciben motivación, asesoramiento y consejos para dejar de fumar a través de mensajes de texto —algo que puede hacerse hasta con los dispositivos móviles más básicos— muestran índices de cesación más altos que los que se observan en programas de control.<sup>183,184</sup>

Entre los consumidores adultos de tabaco que llamaron a una línea estatal para dejar de fumar, la mayoría seleccionó un programa integrado de teléfono e internet en vez de una intervención basada solamente en una plataforma en línea.<sup>185</sup> Los participantes que eligieron la opción de solo internet tendieron a ser fumadores más jóvenes y sanos, con un estatus socioeconómico más alto. Estos participantes tendían a interactuar intensamente con el sitio web una vez, pero no volvían a interactuar tanto como quienes optaron por la combinación de teléfono e internet. Un análisis de los programas para dejar de fumar basados en internet para adultos sugiere que las intervenciones

interactivas en internet que están adaptadas para las necesidades individuales pueden ayudar a las personas a dejar de fumar durante 6 meses o más.<sup>186,187</sup> Las investigaciones futuras deberían determinar la eficacia de diferentes tecnologías para brindar asistencia para dejar de fumar en poblaciones a las cuales puede ser difícil llegar, incluidas las personas con estatus socioeconómico bajo y los adultos mayores de 50 años.

Las intervenciones para dejar de fumar basadas en la tecnología son especialmente relevantes para los adultos jóvenes de 18 a 25 años, una franja etaria en la que aproximadamente 3.2 millones de personas fumaban diariamente en 2016.<sup>7</sup> Una revisión sistemática y el metaanálisis de ensayos aleatorios publicados sobre intervenciones basadas en la tecnología —incluidos programas de computación, internet, teléfono y mensajes de texto— para dejar de fumar entre esta población hallaron que los sujetos de estudio aumentaron la abstinencia 1.5 veces más que los sujetos de comparación.<sup>188</sup> Los investigadores recomiendan incluir intervenciones de cesación del tabaquismo en las plataformas populares de redes sociales,<sup>189</sup> y se han realizado algunos trabajos exploratorios en esta área. Los resultados de un ensayo con una cantidad relativamente pequeña de participantes sugirieron que Facebook era una plataforma accesible y de bajo costo para captar a adultos jóvenes que están considerando dejar de fumar. Sin embargo, el estudio señaló los problemas para mantener la participación y retener a los jóvenes en el programa, y la necesidad de características diferentes y específicas para hombres y mujeres.<sup>189</sup> Se ha diseñado un ensayo aleatorio controlado en Facebook para probar una intervención en varias etapas para dejar de fumar, orientada a fumadores de entre 18 y 25 años. Los participantes se reclutarán en línea y se asignarán en forma aleatoria a un grupo de Facebook según su nivel de disposición para dejar de fumar, y recibirán mensajes diarios personalizados y asesoramiento semanal. El estudio medirá el impacto de la intervención sobre la abstinencia de tabaco 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, la cantidad de cigarrillos fumados, los intentos de dejar que duraron 24 horas o más y la determinación de mantener la abstinencia.<sup>190</sup>

## Cesación del tabaquismo en las mujeres embarazadas

Dados los riesgos vinculados con fumar durante el embarazo, pero también las dificultades que enfrentan todos los fumadores cuando tratan de dejar, los investigadores han estudiado una gama de estrategias para mejorar los índices de éxito en esta población. Muchas mujeres encuentran motivación para dejar de fumar durante el embarazo, pero —al igual que los demás

fumadores— la mayoría necesitará ayuda.

Los estudios demuestran que los tratamientos conductuales son eficaces y que las farmacoterapias tienen solo un éxito marginal.<sup>191</sup> La combinación de incentivos y orientación conductual es lo más eficaz para las mujeres embarazadas.<sup>192</sup> Cuando se agregaron vales al cuidado de rutina (que incluyeron terapia gratuita de reemplazo de nicotina durante 10 semanas y cuatro llamadas telefónicas semanales de apoyo), los índices de cesación durante el embarazo aumentaron más del doble.<sup>193</sup> Los resultados agrupados de intervención conductual indican que el tratamiento redujo los nacimientos prematuros y la proporción de bebés que nacieron con poco peso, en comparación con el cuidado habitual.<sup>194</sup> Este hallazgo está respaldado por un análisis de resultados agrupados de estudios con fumadoras embarazadas en situación económica desventajosa, el cual halló que los incentivos basados en el sistema de vales mejoraron el crecimiento estimado del feto en las ecografías, el peso del bebé al nacer, el porcentaje de nacimientos con poco peso y la duración de la lactancia.<sup>195,196</sup>

# Medicamentos

**Terapia de reemplazo de nicotina (TRN):** Hay disponible una variedad de fórmulas de TRN sin receta —incluidos parches transdérmicos, rociadores, goma de mascar y pastillas— que son igualmente eficaces para dejar de fumar.<sup>37,38,197, 98</sup>

Las terapias de reemplazo de nicotina estimulan los receptores del cerebro que reciben la nicotina y ayudan a aliviar los síntomas de abstinencia y las ansias de fumar que llevan a la recaída.<sup>37</sup> Muchas personas usan este tipo de terapias para ayudarse en las primeras etapas de la cesación, y quienes tienen una adicción más grave se pueden beneficiar con un tratamiento a más largo plazo. El uso de las TRN mejora el resultado de los esfuerzos por dejar de fumar, y si se agregan terapias conductuales los índices de éxito aumentan.<sup>198</sup> Se ha

comprobado que una combinación de liberación continua de nicotina a través del parche transdérmico y alguna otra forma de nicotina administrada según sea necesario (por ejemplo, en forma de pastilla, goma de mascar, rociador nasal o inhalador) es más eficaz que un solo tipo individual de TRN para aliviar los síntomas de abstinencia y las ansias intensas de fumar.<sup>37,167,198</sup> Los

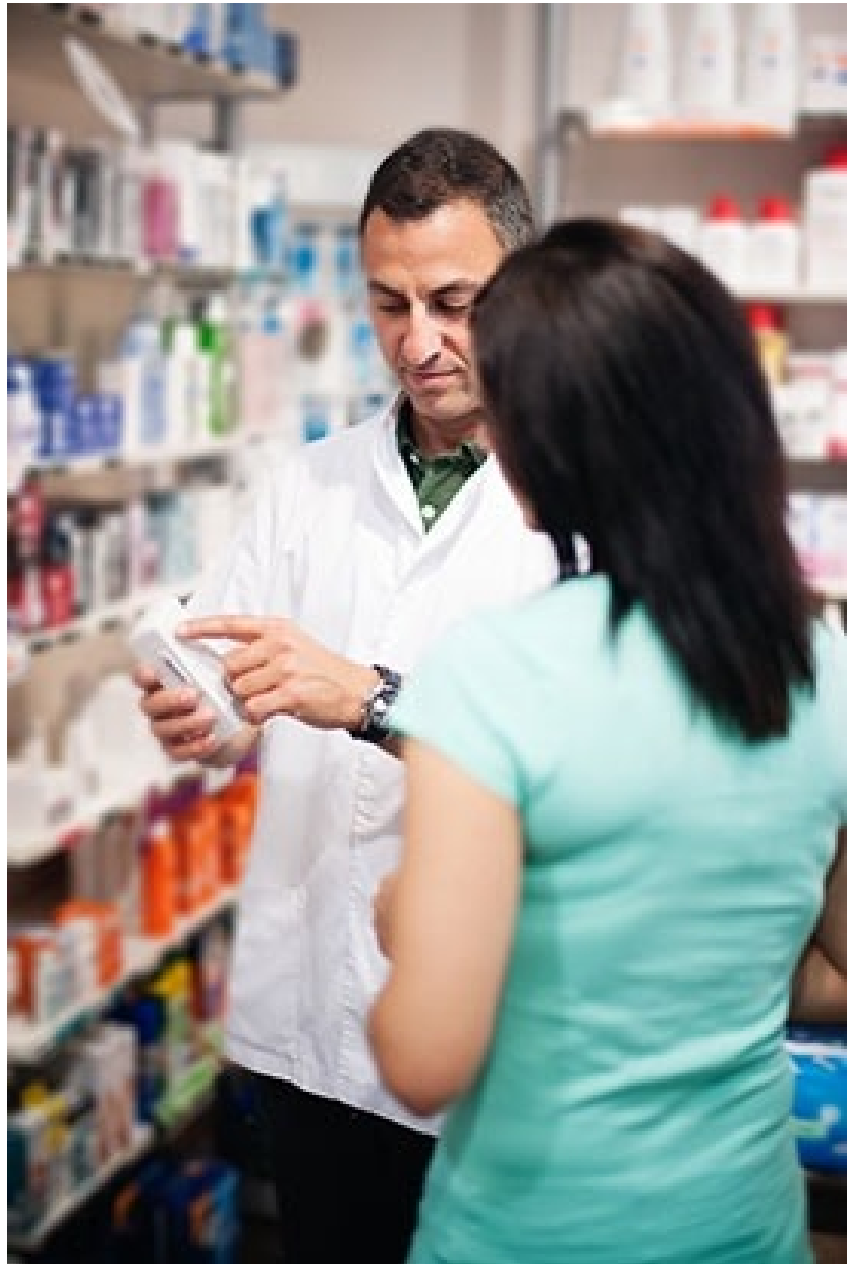


Photo by [istock.com/HconQ](https://www.istock.com/HconQ)

investigadores estiman que la TRN aumenta los índices de éxito entre un 50 y un 70%.<sup>37</sup> El uso del parche durante un período de hasta 24 semanas ha demostrado ser inocuo.<sup>39</sup>

**Bupropión:** El bupropión (de liberación inmediata y prolongada) se aprobó originalmente como un antidepresivo. Actúa inhibiendo la reabsorción de norepinefrina y dopamina, dos sustancias químicas del cerebro, y también estimulando su liberación. Se ha observado que el bupropión aumenta los índices de éxito para dejar de fumar en comparación con un placebo tanto en estudios de seguimiento a corto como a largo plazo<sup>166,198,199</sup> y está indicado para dejar de fumar. Tiene la misma eficacia que la terapia de reemplazo de nicotina.<sup>167</sup>

**Vareniclina:** La vareniclina ayuda a reducir las ansias intensas o compulsión de consumir nicotina a través de la estimulación del receptor nicotínico alfa-4 beta-2, si bien lo hace en menor grado que la nicotina. La vareniclina aumenta las probabilidades de tener éxito en dejar de fumar en comparación con los intentos no asistidos.<sup>198</sup> Este fármaco aumentó la probabilidad de dejar de fumar en comparación con un placebo, y algunos estudios indican que es más eficaz que las formas individuales de TRN<sup>200,201</sup> y bupropión.<sup>167</sup> En un entorno de atención primaria, el 44% de los pacientes que tomaron vareniclina, ya sea sola o en combinación con asesoramiento psicológico, seguían sin fumar dos años después.

Los pacientes que participaron en terapia grupal y se adhirieron a la medicación tuvieron más probabilidad de continuar con la abstinencia.<sup>202</sup> La investigación también sugiere que este medicamento podría ser más eficaz que el bupropión.<sup>199</sup>

**Combinación de medicamentos:** Algunos estudios sugieren que combinar el tratamiento de reemplazo de nicotina con otros medicamentos puede facilitar la cesación del tabaquismo. Por ejemplo, un metaanálisis halló que una combinación de vareniclina con una terapia de reemplazo de nicotina (en particular, la provisión de un parche de nicotina antes de la cesación) fue más eficaz que la vareniclina por sí sola.<sup>203</sup> Similarmente, agregar bupropión a la TRN también mejoró los índices de cesación.<sup>199</sup> Para los fumadores que no pudieron reducir significativamente la cantidad que fumaban con el parche de TRN, la combinación de vareniclina y bupropión de liberación prolongada fue más eficaz que un placebo, particularmente para los hombres y para quienes tenían una gran dependencia de la nicotina.<sup>139</sup>



**Otros antidepresivos:** Además del bupropión, otros fármacos antidepresivos han dado buen resultado para dejar de fumar —independientemente de sus efectos antidepresivos— y son considerados tratamientos de segunda línea. Unos pocos estudios pequeños sugieren que la nortriptilina es tan eficaz como la terapia de reemplazo de nicotina.<sup>167,199</sup> Si bien la nortriptilina puede tener efectos secundarios en algunos pacientes, los pequeños estudios de su aplicación para dejar de fumar no han reportado ninguno.<sup>199</sup> Los investigadores no han observado ningún impacto de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina y sertralina) en el tabaquismo, ya sea por sí solos o en combinación con la TRN.<sup>199</sup>

**Medicina de precisión:** Los investigadores han estado examinando formas de personalizar el tratamiento basándose en importantes diferencias biológicas entre individuos, incluidas las diferencias genéticas. El campo de la farmacogenética examina cómo los genes influyen en la respuesta terapéutica a medicamentos y brinda información fundamental para ayudar a adaptar las farmacoterapias al individuo a fin de lograr el beneficio máximo. Por ejemplo, las personas metabolizan la nicotina a tasas diferentes debido a variaciones en varios genes. Quienes metabolizan la nicotina rápidamente fuman más, muestran más dependencia y tienen más dificultad para dejar de fumar.<sup>204</sup> Esa variación genética influye en las respuestas terapéuticas al tratamiento de reemplazo de nicotina y a otros fármacos de cesación.<sup>204,205</sup> Un estudio reciente comparó las tasas de abstinencia una semana después del tratamiento en personas con metabolización de nicotina lenta, normal y rápida que fueron asignadas en forma aleatoria a un placebo, a un tratamiento de reemplazo de nicotina o a vareniclina. Los resultados indicaron que la vareniclina dio el mejor resultado en las personas con metabolización normal de nicotina, mientras que el tratamiento de reemplazo de nicotina fue más eficaz en las personas con metabolización lenta de nicotina.<sup>205,206</sup>

**Medicamentos promisorios e investigaciones en curso:** El NIDA apoya la investigación para crear nuevos tratamientos y mejorar los tratamientos existentes para dejar de fumar basados en la comprensión cada vez más amplia de la neurobiología de la adicción. En el área de medicamentos, la investigación está enfocada en los receptores a los que se dirige la nicotina y los circuitos y áreas del cerebro que se sabe influyen en el consumo de nicotina.<sup>208</sup> Nuevos puntos de interés en el cerebro —entre ellos los sistemas de señales de orexinas y glutamato— también han mostrado potencial para el tratamiento farmacológico.<sup>207,208</sup> La adaptación de medicamentos ya existentes en el mercado para otros fines también puede resultar útil en la búsqueda de nuevas terapias para dejar de fumar.<sup>209,210</sup> Esta estrategia ya ha tenido éxito en el pasado: el bupropión era un antidepresivo

establecido antes de que la FDA lo aprobara como un medicamento para la cesación del tabaquismo. Un candidato actual es la N-acetilcisteína, un fármaco para la sobredosis de paracetamol que se ha mostrado promisorio como tratamiento para varios trastornos por consumo de drogas, incluida la dependencia de la nicotina.<sup>211</sup> Otra estrategia que podría evitar la recaída y se ha mostrado promisorio en estudios iniciales es una vacuna contra la nicotina, la cual generaría anticuerpos que evitan que la nicotina llegue al cerebro.<sup>212,213</sup>

## Estimulación magnética transcraneal

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una estrategia relativamente nueva que se está probando para tratar la adicción. Es una intervención fisiológica no invasiva que utiliza campos magnéticos para estimular la actividad de las células nerviosas en áreas focalizadas del cerebro. La aplicación de múltiples pulsos de EMT administrados en forma consecutiva se conoce como EMT repetitiva, o EMTr. La FDA ha aprobado dos dispositivos de EMTr para el tratamiento de la depresión en personas adultas.

La investigación de la EMTr como tratamiento para dejar de fumar está en sus etapas iniciales, pero parece prometedora.<sup>214,215</sup> Entre fumadores adultos que no habían podido dejar con otros tratamientos, el tratamiento con EMT de alta frecuencia redujo significativamente la cantidad de cigarrillos fumados.

La combinación de EMT de alta frecuencia con la exposición a señales que motivan el consumo de tabaco mejoró la eficacia y elevó la tasa general de abstinencia al 44% al final del tratamiento. Seis meses después del tratamiento, el 33% de los participantes seguían sin fumar cigarrillos.<sup>216</sup> Será necesario realizar otros ensayos clínicos controlados y aleatorios con una gran cantidad de pacientes para establecer la eficacia de esta estrategia para dejar de fumar.

## ¿Cómo podemos prevenir el consumo de tabaco?

Las consecuencias del consumo de tabaco —incluida la exposición pasiva al humo— hacen que el control del tabaco y la prevención del tabaquismo sean componentes críticos de toda estrategia de salud pública. Desde la publicación del primer informe de la Dirección General de Servicios de Salud sobre el consumo de tabaco y la salud en 1964, los estados y las comunidades han trabajado para reducir la iniciación del



Photo by ©Shutterstock/[Kenishirotie](#)

tabaquismo, disminuir la exposición al humo y aumentar la cesación del consumo. Los investigadores estiman que estos esfuerzos para controlar el tabaco habrían evitado aproximadamente 8 millones de muertes prematuras y extendido el promedio de expectativa de vida en 2.3 años para los hombres y 1.6 años para las mujeres.<sup>18</sup> Pero aún queda mucho camino por recorrer: se anticipa que aproximadamente 5.6 millones de adolescentes menores de 18 años morirán prematuramente como consecuencia de una enfermedad relacionada con el tabaquismo.<sup>13</sup>

La prevención puede tomar la forma de políticas (como la fijación de impuestos más altos para los productos de tabaco); leyes más estrictas (y su correspondiente aplicación) para regular quién puede comprar productos de tabaco; cómo y dónde se pueden comprar; cómo y dónde se pueden consumir (es decir, políticas de prohibición de fumar en restaurantes, bares y otros lugares públicos), y restricciones en la publicidad y obligación de colocar advertencias de salud en los paquetes. Más de 100 estudios han demostrado que los impuestos más altos en los cigarrillos, por ejemplo, producen reducciones importantes en el consumo, especialmente entre los jóvenes y las personas de bajos ingresos.<sup>217</sup> Las leyes que prohíben fumar en el lugar de trabajo y las restricciones en la publicidad también han mostrado beneficios.<sup>218</sup>

La prevención también puede tener lugar a nivel comunitario o escolar. Solo educar a los posibles fumadores sobre los riesgos que el tabaco tiene para la salud no ha resultado efectivo.<sup>218</sup> Las

intervenciones exitosas basadas en las pruebas tienden a reducir o demorar el inicio del consumo de tabaco, alcohol y drogas ilegales; también mejoran el resultado para niños y adolescentes, ya que reducen o mitigan los factores modificables de riesgo y refuerzan los factores de protección. Los factores de riesgo de tabaquismo incluyen tener familiares o amigos que fuman, estar en una situación socioeconómica más baja, vivir en un vecindario con gran densidad de sitios de venta de tabaco, no participar en deportes en equipo, estar expuesto a personajes que fuman en las películas y buscar experimentar sensaciones.<sup>219</sup> Si bien los adolescentes mayores son más propensos a fumar que los adolescentes más jóvenes, cuanto más temprana es la edad en que una persona comienza a fumar o a consumir cualquier sustancia adictiva, más probable es que se vuelva adicta. Los hombres también tienen más probabilidad que las mujeres de comenzar a fumar en la adolescencia.

Algunas intervenciones basadas en la evidencia muestran efectos duraderos en la reducción de la iniciación del tabaquismo. Por ejemplo, las comunidades que utilizan el sistema de intervención *Communities that Care* (CTC) con estudiantes de 10 a 14 años han mostrado una reducción sostenida de iniciación del tabaquismo en los estudiantes de sexo masculino durante un período de hasta 9 años después del fin de la intervención.<sup>220</sup>

## ¿Qué investigaciones se están realizando sobre el consumo de tabaco?

Los nuevos conocimientos científicos pueden ayudarnos a comprender mejor la adicción a la nicotina e impulsar la creación de mejores estrategias de prevención y tratamiento.

### Genética y epigenética

Se estima que entre el 50 y el 75% del riesgo de adicción a la nicotina es atribuible a factores genéticos.<sup>221</sup> Un grupo de genes (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) en el cromosoma 15 que codifican las subunidades de proteínas  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$  y  $\alpha 4$  que componen el receptor cerebral de nicotina<sup>221–223</sup> están particularmente implicados en el tabaquismo y la dependencia de la nicotina entre las personas de descendencia europea. La variación en el gen CHRNA5 afecta la eficacia de la terapia combinada de reemplazo de nicotina, pero no la de la vareniclina.<sup>224</sup> Otra investigación identificó genes que influyen en el metabolismo de la nicotina y, por lo tanto, en la cantidad de cigarrillos fumados,<sup>225</sup> la respuesta

a la medicación<sup>204,205</sup> y las probabilidades de lograr dejar de fumar.<sup>226</sup> Por ejemplo, la respuesta terapéutica a la vareniclina está asociada con variantes de los genes CHRNA2, CHRNA5 y CHRNA4, mientras que la cesación relacionada con el bupropión está asociada con variación en genes que afectan el metabolismo de la nicotina.<sup>227</sup>

Fumar puede también conducir a cambios persistentes en la expresión genética (cambios epigenéticos), los que pueden contribuir a consecuencias médicas relacionadas en el largo plazo, incluso después de dejar de fumar.<sup>228</sup> Los cambios epigenéticos podrían servir como un posible biomarcador de la exposición al humo del tabaco antes de nacer. Los investigadores hallaron cambios relacionados específicamente con el tabaco en 26 sitios del epigenoma, y esta pauta predijo la exposición prenatal con una exactitud del 81%.<sup>229</sup> Un metaanálisis en gran escala de los cambios epigenéticos asociados con la exposición prenatal al humo del cigarrillo también identificó muchos cambios epigenéticos que persistieron en la niñez avanzada.<sup>230</sup> Es necesario realizar más investigaciones para comprender los impactos que estos cambios tienen sobre la salud a largo plazo.

## Neuroimagenología

Tecnologías de vanguardia de neuroimagenología han identificado cambios en el cerebro asociados con la dependencia de la nicotina y el tabaquismo. Utilizando imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), los científicos pueden visualizar el cerebro de los fumadores cuando responden a señales asociadas con el cigarrillo que pueden desencadenar la compulsión de fumar y la recaída.<sup>231</sup> Esa investigación podría llevar a la identificación de un biomarcador que indique el riesgo de recaída y se pueda utilizar para monitorear el progreso del tratamiento, y también señalar las regiones del cerebro que participan en el desarrollo de la adicción a la nicotina.<sup>29</sup>

Una tecnología de neuroimagenología llamada resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI, por sus siglas en inglés) revela la actividad cerebral intrínseca cuando las personas están alertas pero no están realizando una tarea específica. Utilizando esta técnica, los investigadores están examinando el perfil neurobiológico asociado con la abstinencia y la manera en que la nicotina afecta la cognición.<sup>232</sup> Las comparaciones entre fumadores y no fumadores sugieren que la nicotina crónica podría debilitar la conectividad en los circuitos cerebrales que participan en la planificación, la concentración y el control del comportamiento, lo que posiblemente contribuya a la dificultad asociada con dejar de fumar.<sup>233</sup> Los estudios de IRMf también revelan el efecto de los medicamentos para dejar de fumar en el cerebro, particularmente la forma en que modulan la actividad de diferentes

áreas del cerebro para aliviar los síntomas de abstinencia y reducir el consumo de cigarrillos. Un análisis de estos estudios sugirió que la terapia de reemplazo de nicotina mejora la cognición durante la abstinencia a través de la modulación de la actividad en áreas de la red neuronal por defecto, pero puede no afectar los circuitos neuronales asociados con la adicción a la nicotina.<sup>234</sup>

Algunas técnicas de imágenes permiten que los investigadores visualicen los neurotransmisores y sus receptores, lo que brinda más información para comprender mejor la adicción a la nicotina y su tratamiento.<sup>27</sup> Utilizando estas técnicas, los investigadores han establecido que fumar aumenta la cantidad de receptores de nicotina en el cerebro. Las personas que muestran un mayor aumento de los receptores tienen menos probabilidades de dejar de fumar.<sup>28</sup> La combinación de la neuroimagenología y la genética puede generar información particularmente útil para mejorar y adaptar individualmente el tratamiento. Por ejemplo, los adolescentes no fumadores con una variante particular en el grupo de genes CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 (que está asociado con el tabaquismo y la dependencia de la nicotina) mostraron actividad cerebral reducida en respuesta a la recompensa en el estriado y también en la corteza orbitofrontal y del cíngulo anterior. Este hallazgo sugiere que la genética puede influir en la forma en que el cerebro procesa las recompensas, lo que puede afectar la vulnerabilidad a la dependencia de nicotina.<sup>235</sup> Los estudios de neuroimágenes y genética también demuestran que otros genes, incluidos los que influyen en la neurotransmisión de dopamina, influyen en la sensibilidad a las recompensas y en el riesgo de adicción a la nicotina.<sup>236</sup>

## Referencias

1. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>.
2. Agaku IT, King BA, Husten CG, et al. Tobacco product use among adults—United States, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(25):542-547.
3. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005-2013. *Prev Med*. 2016;92:160-168. doi:10.1016/j.ypmed.2016.04.008.
4. Smith PH, Mazure CM, McKee SA. Smoking and mental illness in the U.S. population. *Tob Control*

- . 2014;23(e2):e147-e153. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051466.
5. Kollins SH, Adcock RA. ADHD, altered dopamine neurotransmission, and disrupted reinforcement processes: implications for smoking and nicotine dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;52:70-78. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.02.002.
  6. Cook BL, Wayne GF, Kafali EN, Liu Z, Shu C, Flores M. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA*. 2014;311(2):172-182. doi:10.1001/jama.2013.284985.
  7. Center for Behavioral Health Statistics and *Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables*. Rockville (MD): SAMHSA; 2017.  
<https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2016/NSDUH-DetTabs-2016.pdf>. Accessed September 14, 2017.
  8. National Center for Health *National Health Interview Survey, 1997-2016*. Centers for Disease Control and Prevention; 2017  
[https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201705\\_08.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/earlyrelease/earlyrelease201705_08.pdf) Accessed September 14, 2017.
  9. Substance Abuse and Mental Health Services *Adults with Mental Illness of Substance Use Disorder Account for 40 Percent of All Cigarettes Smoked*. Rockville, MD: SAMHSA; 2013. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/spot104-cigarettes-mental-illness-substance-use-disorder/spot104-cigarettes-mental-illness-substance-use-disorder.pdf>. Accessed October 6, 2017.
  10. Jamal A, Homa DM, O'Connor E, et al. Current cigarette smoking among adults - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(44):1233-1240. doi:10.15585/mmwr.mm6444a2.
  11. Roberts ME, Doogan NJ, Kurti AN, et al. Rural tobacco use across the United States: How rural and urban areas differ, broken down by census regions and divisions. *Health Place*. 2016;39:153-159. doi:10.1016/j.healthplace.2016.04.001.
  12. Miech R, Schulenberg J, Johnston L, Bachman J, O'Malley P, Patrick M. *Monitoring the Future National Adolescent Drug Trends in 2017: Findings Released*. Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, The University of Michigan; 2017.  
<http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/17drugpr.pdf>. Accessed January 2, 2018.
  13. Singh T, Arrazola RA, Corey CG, et al. Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2011-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(14):361-367. doi:10.15585/mmwr.mm6514a1.

14. Warner KE. Frequency of E-Cigarette Use and Cigarette Smoking by American Students in 2014. *Am J Prev Med*. 2016;51(2):179- 184. doi:10.1016/j.amepre.2015.12.004.
15. Mantey DS, Cooper MR, Clendennen SL, Pasch KE, Perry CL. E- Cigarette Marketing Exposure Is Associated With E-Cigarette Use Among US Youth. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2016;58(6):686-690. doi:10.1016/j.jadohealth.2016.03.003.
16. Gilreath TD, Leventhal A, Barrington-Trimis JL, et al. Patterns of Alternative Tobacco Product Use: Emergence of Hookah and E- cigarettes as Preferred Products Amongst Youth. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2016;58(2):181-185. doi:10.1016/j.jadohealth.2015.10.001.
17. Arrazola RA, Singh T, Corey CG, et al. Tobacco use among middle and high school students - United States, 2011-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(14):381-385.
18. Holford TR, Meza R, Warner KE, et al. Tobacco control and the reduction in smoking-related premature deaths in the United States, 1964-2012. *JAMA*. 2014;311(2):164-171. doi:10.1001/jama.2013.285112.
19. Maciosek MV, Xu X, Butani AL, Pechacek TF. Smoking-attributable medical expenditures by age, sex, and smoking status estimated using a relative risk approach. *Prev Med*. 2015;77:162-167. doi:10.1016/j.yjmed.2015.05.019.
20. Picciotto MR, Mineur YS. Molecules and circuits involved in nicotine addiction: The many faces of smoking. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:545-553. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.028.
21. Balfour DJK. The role of mesoaccumbens dopamine in nicotine dependence. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;24:55-98. doi:10.1007/978-3-319-13482-6\_3.
22. National Cancer Policy Forum, Board on Health Care Services, Institute of Medicine. *Reducing Tobacco-Related Cancer Incidence and Mortality: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206891/>.
23. Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*. 1997;50(4):307-364. doi:10.1080/009841097160393.
24. Hukkanen J, Jacob P, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev*. 2005;57(1):79-115. doi:10.1124/pr.57.1.3.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults—United States, 2001-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(44):1513-1519.
26. National Cancer Institute. Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/quit-smoking-pdq>. Published Accessed September 14, 2017.



27. Cosgrove KP, Esterlis I, Sandiego C, Petrulli R, Morris ED. Imaging Tobacco Smoking with PET and SPECT. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;24:1-17. doi:10.1007/978-3-319-13482-6\_1.
28. Brody AL, Mukhin AG, Mamoun MS, et al. Brain nicotinic acetylcholine receptor availability and response to smoking cessation treatment: a randomized trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(7):797-805. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.138.
29. Claus ED, Blaine SK, Filbey FM, Mayer AR, Hutchison KE. Association between nicotine dependence severity, BOLD response to smoking cues, and functional *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;38(12):2363-2372. doi:10.1038/npp.2013.134.
30. Jackson KJ, Muldoon PP, De Biasi M, Damaj MI. New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt B):223-234. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.11.009.
31. McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;24:99-123. doi:10.1007/978-3-319-13482-6\_4.
32. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-378. doi:10.1093/aje/kwm116.
33. Ashare RL, Falcone M, Lerman C. Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt B:581-591. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.034.
34. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL, Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*. 2014;84:111-122. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.015.
35. Jaehne A, Unbehau T, Feige B, et al. Sleep changes in smokers before, during and 3 months after nicotine withdrawal. *Addict Biol*. 2015;20(4):747-755. doi:10.1111/adb.12151.
36. Brauer LH, Behm FM, Lane JD, Westman EC, Perkins C, Rose JE. Individual differences in smoking reward from de-nicotinized cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2001;3(2):101-109. doi:10.1080/14622200110042000.
37. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub4.
38. Carpenter MJ, Jardin BF, Burris JL, et al. Clinical strategies to enhance the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a review of the literature. *Drugs*. 2013;73(5):407-426. doi:10.1007/s40265-013-0038-y.
39. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, et al. Long-term nicotine replacement therapy: a

- randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):504-511. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8313.
40. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub2.
  41. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD008286. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub3.
  42. Hogg RC. Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2016;18(5):509-523. doi:10.1093/ntr/ntv245.
  43. Hoffman AC, Evans SE. Abuse potential of non-nicotine tobacco smoke components: acetaldehyde, nor nicotine, cotinine, and anabasine. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2013;15(3):622-632. doi:10.1093/ntr/nts192.
  44. National Cancer SEER Stat Fact Sheets: Cancer of Any Site. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>.
  45. Müezziner A, Mons U, Gellert C, et al. Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results From the CHANCES *Am J Prev Med.* 2015;49(5):e53-e63. doi:10.1016/j.amepre.2015.04.004.
  46. Goldman DP, Zheng Y, Girosi F, et al. The benefits of risk factor prevention in Americans aged 51 years and Am J Public Health. 2009;99(11):2096-2101. doi:10.2105/AJPH.2009.172627.
  47. Centers for Disease Control and What Are the Risk Factors for Lung Cancer? [https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm). Published May 31, 2017. Accessed December 1, 2017.
  48. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:21-41. doi:10.1007/978-3-319-24223-1\_2.
  49. Lee PN. Epidemiological evidence relating snus to health—an updated review based on recent publications. *Harm Reduct J.* 2013;10:36. doi:10.1186/1477-7517-10-36.
  50. Zuo L, He F, Sergakis GG, et al. Interrelated role of cigarette smoking, oxidative stress, and immune response in COPD and corresponding treatments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307(3):L205-L218. doi:10.1152/ajplung.00330.2013.
  51. Kelishadi R, Poursafa P. A review on the genetic, environmental, and lifestyle aspects of the early-life origins of cardiovascular disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(3):54-72.

doi:10.1016/j.cppeds.2013.12.005.

52. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives From the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1378-1391. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.037.
53. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1263-1274. doi:10.1185/03007995.2013.827566.
54. Tian J, Venn AJ, Blizzard L, Patton GC, Dwyer T, Gall SL. Smoking status and health-related quality of life: a longitudinal study in young adults. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2016;25(3):669-685. doi:10.1007/s11136-015-1112-6.
55. Jacobs M, Alonso AM, Sherin KM, et al. Policies to restrict secondhand smoke exposure: American College of Preventive Medicine Position Statement. *Am J Prev Med*. 2013;45(3):360-367. doi:10.1016/j.amepre.2013.05.007.
56. Al-Sayed EM, Ibrahim Second-hand tobacco smoke and children. *Toxicol Ind Health*. 2014;30(7):635-644. doi:10.1177/0748233712462473.
57. Martins-Green M, Adhami N, Frankos M, et al. Cigarette Smoke Toxins Deposited on Surfaces: Implications for Human Health. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e86391. doi:10.1371/journal.pone.0086391.
58. Stone WL, Bailey B, Khraisha The pathophysiology of smoking during pregnancy: a systems biology approach. *Front Biosci Elite Ed*. 2014;6:318-328.
59. Ion R, Bernal Smoking and Preterm Birth. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2015;22(8):918-926. doi:10.1177/1933719114556486.
60. Ekblad M, Korkeila J, Lehtonen L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr Oslo Nor* 2015;104(1):12-18. doi:10.1111/apa.12791.
61. Phelan S. Smoking cessation in *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(2):255-266. doi:10.1016/j.ogc.2014.02.007.
62. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control*. 2015;24(4):328-335. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051458.
63. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal

- exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2014;179(7):807-823. doi:10.1093/aje/kwt334.
64. Chhabra D, Sharma S, Kho AT, et al. Fetal lung and placental methylation is associated with in utero nicotine exposure. *Epigenetics*. 2014;9(11):1473-1484. doi:10.4161/15592294.2014.971593.
  65. Fernandes M, Yang X, Li JY, Cheikh Ismail L. Smoking during pregnancy and vision difficulties in children: a systematic *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93(3):213-223. doi:10.1111/aos.12627.
  66. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking Prevalence and Cessation Before and During Pregnancy: Data From the Birth Certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 2016;65(1):1-14.
  67. Walker JF, Loprinzi PD. Longitudinal examination of predictors of smoking cessation in a national sample of U.S. adolescent and young adult smokers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2014;16(6):820-827. doi:10.1093/ntr/ntu005.
  68. Apelberg BJ, Corey CG, Hoffman AC, et al. Symptoms of tobacco dependence among middle and high school tobacco users: results from the 2012 National Youth Tobacco *Am J Prev Med*. 2014;47(2 Suppl 1):S4-S14. doi:10.1016/j.amepre.2014.04.013.
  69. Rubinstein ML, Rait MA, Sen S, Shiffman S. Characteristics of adolescent intermittent and daily smokers. *Addict Behav*. 2014;39(9):1337-1341. doi:10.1016/j.addbeh.2014.04.021.
  70. Smith RF, McDonald CG, Bergstrom HC, Ehlinger DG, Brielmaier JM. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:432-443. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.019.
  71. Lydon DM, Wilson SJ, Child A, Geier CF. Adolescent brain maturation and smoking: what we know and where we're headed. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;45:323-342. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.07.003.
  72. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Gruzca RA, Bierut LJ. Youth tobacco use type and associations with substance use disorders. *Addict Abingdon Engl*. 2014;109(8):1371-1380. doi:10.1111/add.12567.
  73. Kandel DB, Griesler PC, Hu M-C. Intergenerational Patterns of Smoking and Nicotine Dependence Among US Adolescents. *Am J Public Health*. 2015;105(11):e63-e72. doi:10.2105/AJPH.2015.302775.
  74. Dierker L, Rose J, Selya A, Piasecki TM, Hedeker D, Mermelstein R. Depression and nicotine dependence from adolescence to young adulthood. *Addict Behav*. 2015;41:124-128. doi:10.1016/j.addbeh.2014.10.004.

75. Cheney MK, Oman RF, Vesely SK, Aspy CB, Tolma EL. Prospective associations between negative life events and youth tobacco use. *Am J Health Behav.* 2014;38(6):942-950. doi:10.5993/AJHB.38.6.16.
76. Bonilha AG, de Souza EST, Sicchieri MP, Achcar JA, Crippa JAS, Baddini-Martinez J. A motivational profile for smoking among adolescents. *J Addict Med.* 2013;7(6):439-446. doi:10.1097/01.ADM.0000434987.76599.c0.
77. Vassoler FM, Byrnes EM, Pierce RC. The impact of exposure to addictive drugs on future generations: Physiological and behavioral effects. *Neuropharmacology.* 2014;76 Pt B:269-275. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.016.
78. King BA, Patel R, Nguyen KH, Dube SR. Trends in awareness and use of electronic cigarettes among US adults, 2010-2013. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2015;17(2):219-227. doi:10.1093/ntr/ntu191.
79. Breland A, Soule E, Lopez A, Ramôa C, El-Hellani A, Eissenberg T. Electronic cigarettes: what are they and what do they do? *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1394(1):5-30. doi:10.1111/nyas.12977.
80. Kmietowicz Z. Market for e-cigarettes includes 466 brands and 7764 unique flavours. *BMJ.* 2014;348:g4016.
81. Weaver SR, Majeed BA, Pechacek TF, Nyman AL, Gregory KR, Eriksen Use of electronic nicotine delivery systems and other tobacco products among USA adults, 2014: results from a national survey. *Int J Public Health.* 2016;61(2):177-188. doi:10.1007/s00038-015-0761-0.
82. Delnevo CD, Giovenco DP, Steinberg MB, et al. Patterns of Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine* 2016;18(5):715-719. doi:10.1093/ntr/ntv237.
83. Cummins SE, Zhu S-H, Tedeschi GJ, Gamst AC, Myers MG. Use of e- cigarettes by individuals with mental health conditions. *Tob Control.* 2014;23 Suppl 3:iii48-iii53. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051511.
84. England LJ, Bunnell RE, Pechacek TF, Tong VT, McAfee TA. Nicotine and the Developing Human: A Neglected Element in the Electronic Cigarette Debate. *Am J Prev Med.* 2015;49(2):286-293. doi:10.1016/j.amepre.2015.01.015.
85. Coleman BN, Johnson SE, Tessman GK, et al. "It's not It's not tar. It's not 4000 chemicals. Case closed": Exploring attitudes, beliefs, and perceived social norms of e-cigarette use among adult users. *Drug Alcohol Depend.* 2016;159:80-85. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.11.028.
86. Rom O, Pecorelli A, Valacchi G, Reznick AZ. Are E-cigarettes a safe and good alternative to

- cigarette smoking? *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1340:65-74. doi:10.1111/nyas.12609.
87. Carroll Chapman SL, Wu L-T. E-cigarette prevalence and correlates of use among adolescents versus adults: a review and comparison. *J Psychiatr Res.* 2014;54:43-54. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.005.
  88. Soule EK, Rosas SR, Nasim A. Reasons for electronic cigarette use beyond cigarette smoking cessation: A concept mapping approach. *Addict Behav.* 2016;56:41-50. doi:10.1016/j.addbeh.2016.01.008.
  89. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control.* 2014;23 Suppl 2:ii36-ii40. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051470.
  90. Oh AY, Kacker A. Do electronic cigarettes impart a lower potential disease burden than conventional tobacco cigarettes? Review on E-cigarette vapor versus tobacco smoke. *The Laryngoscope.* 2014;124(12):2702-2706. doi:10.1002/lary.24750.
  91. Walley SC, Jenssen BP, Section on Tobacco Electronic Nicotine Delivery Systems. *Pediatrics.* 2015;136(5):1018-1026. doi:10.1542/peds.2015-3222.
  92. Lerner CA, Sundar IK, Yao H, et al. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116732. doi:10.1371/journal.pone.0116732.
  93. Schroeder MJ, Hoffman AC. Electronic cigarettes and nicotine clinical pharmacology. *Tob Control.* 2014;23 Suppl 2:ii30-ii35. doi:10.1136/tobaccocontrol-2013-051469.
  94. Behar E, Santos G-M, Wheeler E, Rowe C, Coffin PO. Brief overdose education is sufficient for naloxone distribution to opioid users. *Drug Alcohol Depend.* 2015;148:209-212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.12.009.
  95. Etter J-F. A longitudinal study of cotinine in long-term daily users of e-cigarettes. *Drug Alcohol Depend.* 2016;160:218-221. doi:10.1016/j.drugalcdep.2016.01.003.
  96. Lopez AA, Hiler MM, Soule EK, et al. Effects of Electronic Cigarette Liquid Nicotine Concentration on Plasma Nicotine and Puff Topography in Tobacco Cigarette Smokers: A Preliminary Report. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2016;18(5):720-723. doi:10.1093/ntr/ntv182.
  97. Ramôa CP, Hiler MM, Spindle TR, et al. Electronic cigarette nicotine delivery can exceed that of combustible cigarettes: a preliminary report. *Tob Control.* 2016;25(e1):e6-e9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2015-052447.
  98. St Helen G, Havel C, Dempsey DA, Jacob P, Benowitz NL. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addict Abingdon Engl.* 2016;111(3):535-544.

doi:10.1111/add.13183.

99. Chatham-Stephens K, Law R, Taylor E, et al. Notes from the field: calls to poison centers for exposures to electronic cigarettes-- United States, September 2010-February 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(13):292-293.
100. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta- analysis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):116-128. doi:10.1016/S2213-2600(15)00521-4.
101. Brose LS, Hitchman SC, Brown J, West R, McNeill A. Is the use of electronic cigarettes while smoking associated with smoking cessation attempts, cessation and reduced cigarette consumption? A survey with a 1-year follow-up. *Addict Abingdon Engl.* 2015;110(7):1160-1168. doi:10.1111/add.12917.
102. West R, Shahab L, Brown J. Estimating the population impact of e- cigarettes on smoking cessation in England. *Addict Abingdon Engl.* 2016;111(6):1118-1119. doi:10.1111/add.13343.
103. Rahman MA, Hann N, Wilson A, Mnatzaganian G, Worrall-Carter L. E-cigarettes and smoking cessation: evidence from a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(3):e0122544. doi:10.1371/journal.pone.0122544.
104. Cardenas VM, Evans VL, Balamurugan A, Faramawi MF, Delongchamp RR, Wheeler JG. Use of electronic nicotine delivery systems and recent initiation of smoking among US youth. *Int J Public Health.* 2016;61(2):237-241. doi:10.1007/s00038-015-0783- 7.
105. Park J-Y, Seo D-C, Lin H-C. E-Cigarette Use and Intention to Initiate or Quit Smoking Among US *Am J Public Health.* 2016;106(4):672-678. doi:10.2105/AJPH.2015.302994.
106. Primack BA, Soneji S, Stoolmiller M, Fine MJ, Sargent JD. Progression to Traditional Cigarette Smoking After Electronic Cigarette Use Among US Adolescents and Young *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1018-1023. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1742.
107. Bold KW, Kong G, Camenga DR, et al. Trajectories of E-Cigarette and Conventional Cigarette Use Among Youth. *Pediatrics.* December 2017:e20171832. doi:10.1542/peds.2017-1832.
108. Kong G, Morean ME, Cavallo DA, Camenga DR, Krishnan-Sarin S. Reasons for Electronic Cigarette Experimentation and Discontinuation Among Adolescents and Young Adults. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2015;17(7):847-854. doi:10.1093/ntr/ntu257.
109. Barrington-Trimis JL, Berhane K, Unger JB, et al. Psychosocial Factors Associated With Adolescent Electronic Cigarette and Cigarette Use. *Pediatrics.* 2015;136(2):308-317. doi:10.1542/peds.2015-0639.

110. Lauterstein D, Hoshino R, Gordon T, Watkins B-X, Weitzman M, Zelikoff J. The changing face of tobacco use among United States youth. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(1):29-43.
111. Messer K, White MM, Strong DR, et al. Trends in use of little cigars or cigarillos and cigarettes among U.S. smokers, 2002-2011. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2015;17(5):515-523. doi:10.1093/ntr/ntu179.
112. Shepardson RL, Hustad JTP. Hookah Tobacco Smoking During the Transition to College: Prevalence of Other Substance Use and Predictors of Initiation. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2016;18(5):763-769. doi:10.1093/ntr/ntv170.
113. Haider MR, Salloum RG, Islam F, Ortiz KS, Kates FR, Maziak W. Factors associated with smoking frequency among current waterpipe smokers in the United States: Findings from the National College Health Assessment II. *Drug Alcohol Depend.* 2015;153:359-363. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.015.
114. Primack BA, Carroll MV, Weiss PM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Inhaled Toxicants from Waterpipe and Cigarette Smoking. *Public Health Rep Wash DC 1974.* 2016;131(1):76-85. doi:10.1177/003335491613100114.
115. Ward KD, Siddiqi K, Ahluwalia JS, Alexander AC, Asfar T. Waterpipe tobacco smoking: The critical need for cessation treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2015;153:14-21. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.029.
116. Richardson A, Pearson J, Xiao H, Stalgaitis C, Vallone Prevalence, harm perceptions, and reasons for using noncombustible tobacco products among current and former smokers. *Am J Public Health.* 2014;104(8):1437-1444. doi:10.2105/AJPH.2013.301804.
117. Chang JT, Levy DT, Meza R. Trends and Factors Related to Smokeless Tobacco Use in the United States. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2016;18(8):1740-1748. doi:10.1093/ntr/ntw090.
118. Tam J, Day HR, Rostron BL, Apelberg BJ. A systematic review of transitions between cigarette and smokeless tobacco product use in the United States. *BMC Public Health.* 2015;15:258. doi:10.1186/s12889-015-1594-8.
119. Ayo-Yusuf OA, Burns DM. The complexity of “harm reduction” with smokeless tobacco as an approach to tobacco control in low- income and middle-income countries. *Tob Control.* 2012;21(2):245-251. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050367.
120. Fix BV, O'Connor RJ, Vogl L, et al. Patterns and correlates of polytobacco use in the United States over a decade: NSDUH 2002- 2011. *Addict* 2014;39(4):768-781. doi:10.1016/j.addbeh.2013.12.015.



121. Neff LJ, Arrazola RA, Caraballo RS, et al. Frequency of Tobacco Use Among Middle and High School Students--United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(38):1061-1065. doi:10.15585/mmwr.mm6438a1.
122. Lee YO, Hebert CJ, Nonnemaker JM, Kim AE. Youth tobacco product use in the United States. *Pediatrics.* 2015;135(3):409-415. doi:10.1542/peds.2014-3202.
123. Feirman SP, Lock D, Cohen JE, Holtgrave DR, Li T. Flavored Tobacco Products in the United States: A Systematic Review Assessing Use and Attitudes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2016;18(5):739-749. doi:10.1093/ntr/ntv176.
124. Brown JE, Luo W, Isabelle LM, Pankow JF. Candy flavorings in tobacco. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2250-2252. doi:10.1056/NEJMc1403015.
125. King BA, Tynan MA, Dube SR, Arrazola R. Flavored-little-cigar and flavored-cigarette use among U.S. middle and high school students. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* 2014;54(1):40-46. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.07.033.
126. Corey CG, Ambrose BK, Apelberg BJ, King BA. Flavored Tobacco Product Use Among Middle and High School Students—United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(38):1066- 1070. doi:10.15585/mmwr.mm6438a2.
127. Villanti AC, Richardson A, Vallone DM, Rath JM. Flavored tobacco product use among U.S. young adults. *Am J Prev Med.* 2013;44(4):388-391. doi:10.1016/j.amepre.2012.11.031.
128. Higgins ST, Kurti AN, Redner R, et al. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004-2014. *Prev Med.* 2015;80:89-100. doi:10.1016/j.ypped.2015.06.009.
129. Jamal A, King BA, Neff LJ, Whitmill J, Babb SD, Graffunder CM. Current Cigarette Smoking Among Adults—United States, 2005- 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(44):1205-1211. doi:10.15585/mmwr.mm6544a2.
130. Sieminska A, Jassem E. The many faces of tobacco use among women. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2014;20:153-162. doi:10.12659/MSM.889796.
131. Cosgrove KP, Wang S, Kim S-J, et al. Sex differences in the brain's dopamine signature of cigarette smoking. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2014;34(50):16851-16855. doi:10.1523/JNEUROSCI.3661-14.2014.
132. al'Absi M, Nakajima M, Allen S, Lemieux A, Hatsukami D. Sex differences in hormonal responses to stress and smoking relapse: a prospective examination. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2015;17(4):382-389. doi:10.1093/ntr/ntu340.

133. Perkins KA, Karelitz JL. Sex differences in acute relief of abstinence-induced withdrawal and negative affect due to nicotine content in cigarettes. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015;17(4):443-448. doi:10.1093/ntr/ntu150.
134. Wray JM, Gray KM, McClure EA, Carpenter MJ, Tiffany ST, Saladin ME. Gender differences in responses to cues presented in the natural environment of cigarette smokers. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015;17(4):438-442. doi:10.1093/ntr/ntu248.
135. Ferguson SG, Frandsen M, Dunbar MS, Shiffman S. Gender and stimulus control of smoking behavior. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015;17(4):431-437. doi:10.1093/ntr/ntu195.
136. Smith PH, Kasza KA, Hyland A, et al. Gender differences in medication use and cigarette smoking cessation: results from the International Tobacco Control Four Country *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2015;17(4):463-472. doi:10.1093/ntr/ntu212.
137. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(11):684. doi:10.1038/nrendo.2016.171.
138. McKee SA, Smith PH, Kaufman M, Mazure CM, Weinberger AH. Sex Differences in Varenicline Efficacy for Smoking Cessation: A Meta- Analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2016;18(5):1002-1011. doi:10.1093/ntr/ntv207.
139. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014;171(11):1199-1205. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13050595.
140. Center for Behavioral Health Statistics and *Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health*. Rockville (MD): SAMHSA; 2015. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf>. Accessed September 14, 2017.
141. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2008;10(12):1691-1715. doi:10.1080/14622200802443569.
142. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord*. 2011;13(5-6):439-453. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00943.x.
143. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥18 years with mental illness - United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(5):81-87.

144. Aubin H-J, Rollema H, Svensson TH, Winterer G. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):271-284. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.06.007.
145. Minichino A, Bersani FS, Calò WK, et al. Smoking behaviour and mental health disorders—mutual influences and implications for therapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(10):4790-4811. doi:10.3390/ijerph10104790.
146. Wing VC, Wass CE, Soh DW, George TP. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1248:89-106. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06261.x.
147. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g1151.
148. Goodwin RD, Sheffer CE, Chartrand H, et al. Drug use, abuse, and dependence and the persistence of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2014;16(12):1606-1612. doi:10.1093/ntr/ntu115.
149. Guydish J, Passalacqua E, Tajima B, Chan M, Chun J, Bostrom A. Smoking prevalence in addiction treatment: a review. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2011;13(6):401-411. doi:10.1093/ntr/ntr048.
150. Center for Behavioral Health Statistics and *Smoking and Mental Illness*. Rockville (MD): SAMHSA; 2013 [https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH093/NSDUH093/sr09\\_smoking-mental-illness.pdf](https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH093/NSDUH093/sr09_smoking-mental-illness.pdf). Accessed September 14, 2017.
151. Glasheen C, Hedden SL, Forman-Hoffman VL, Colpe LJ. Cigarette smoking behaviors among adults with serious mental illness in a nationally representative sample. *Ann Epidemiol.* 2014;24(10):776-780. doi:10.1016/j.annepidem.2014.07.009.
152. Moran LV, Sampath H, Kochunov P, Hong LE Brain circuits that link schizophrenia to high risk of cigarette smoking. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1373-1381. doi:10.1093/schbul/sbs149.
153. Álvarez Gutiérrez FJ, Ferrer Galván M, Ruiz Bernal A, et al. Predictors of 10-year smoking abstinence in smokers abstinent for 1 year after treatment. *Addict Abingdon Engl.* 2016;111(3):545-551. doi:10.1111/add.13220.
154. Tulloch HE, Pipe AL, Clyde MJ, Reid RD, Els C. The Quit Experience and Concerns of Smokers With Psychiatric Illness. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):709-718. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.006.
155. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, et al. Patterns of tobacco- related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):102-110 doi:10.1016/j.jpsychires.2013.09.014.

156. Prochaska JJ, Delucchi K, Hall SM. A meta-analysis of smoking cessation interventions with individuals in substance abuse treatment or recovery. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72(6):1144-1156. doi:10.1037/0022-006X.72.6.1144.
157. Mackowick KM, Lynch M-J, Weinberger AH, George TP. Treatment of tobacco dependence in people with mental health and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(5):478-485. doi:10.1007/s11920-012-0299-2.
158. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD007253. doi:10.1002/14651858.CD007253.pub3.
159. Stubbs B, Vancampfort D, Bobes J, De Hert M, Mitchell AJ. How can we promote smoking cessation in people with schizophrenia in practice? A clinical overview. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(2):122-130. doi:10.1111/acps.12412.
160. Evins AE, Cather C, Laffer A. Treatment of tobacco use disorders in smokers with serious mental illness: toward clinical best practices. *Harv Rev Psychiatry.* 2015;23(2):90-98. doi:10.1097/HRP.000000000000063.
161. Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(2):145-154. doi:10.1001/jama.2013.285113.
162. Jain R, Majumder P, Gupta T. Pharmacological intervention of nicotine dependence. *BioMed Res Int.* 2013;2013:278392. doi:10.1155/2013/278392.
163. West R, Raw M, McNeill A, et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addict Abingdon Engl.* 2015;110(9):1388-1403. doi:10.1111/add.12998.
164. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009670. doi:10.1002/14651858.CD009670.pub3.
165. Coleman T, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (9):CD010078. doi:10.1002/14651858.CD010078.
166. Aubin H-J, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(2):324-336. doi:10.1111/bcp.12116.
167. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation:

- an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2.
168. Prochaska JJ, Benowitz NL. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction *Annu Rev Med.* 2016;67:467-486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712.
169. Pbert L, Farber H, Horn K, et al. State-of-the-art office-based interventions to eliminate youth tobacco use: the past *Pediatrics.* 2015;135(4):734-747. doi:10.1542/peds.2014-2037.
170. Bailey SR, Crew EE, Riske EC, Ammerman S, Robinson TN, Killen JD. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies to aid smoking cessation in adolescents. *Paediatr Drugs.* 2012;14(2):91-108. doi:10.2165/11594370-000000000-00000.
171. Stanton A, Grimshaw G. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD003289. doi:10.1002/14651858.CD003289.pub5.
172. Penberthy JK, Ait-Daoud N, Vaughan M, Fanning T. Review of treatment for cocaine dependence. *Curr Drug Abuse Rev.* 2010;3(1):49-62.
173. Jhanjee S. Evidence based psychosocial interventions in substance use. *Indian J Psychol Med.* 2014;36(2):112-118. doi:10.4103/0253-7176.130960.
174. Raja M, Saha S, Mohd S, Narang R, Reddy LVK, Kumari M. Cognitive Behavioural Therapy versus Basic Health Education for Tobacco Cessation among Tobacco Users: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2014;8(4):ZC47-ZC49. doi:10.7860/JCDR/2014/8015.4279.
175. Webb MS, de Ybarra DR, Baker EA, Reis IM, Carey MP. Cognitive- behavioral therapy to promote smoking cessation among African American smokers: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2010;78(1):24-33. doi:10.1037/a0017669.
176. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD006936. doi:10.1002/14651858.CD006936.pub3.
177. Witkiewitz K, Bowen S, Harrop EN, Douglas H, Enkema M, Sedgwick C. Mindfulness-based treatment to prevent addictive behavior relapse: theoretical models and hypothesized mechanisms of change. *Subst Use Misuse.* 2014;49(5):513-524. doi:10.3109/10826084.2014.891845.
178. de Souza ICW, de Barros VV, Gomide HP, et al. Mindfulness-based interventions for the treatment of smoking: a systematic literature review. *J Altern Complement Med N Y N.* 2015;21(3):129-140. doi:10.1089/acm.2013.0471.
179. Danielsson A-K, Eriksson A-K, Allebeck P. Technology-based support via telephone or web: a systematic review of the effects on smoking, alcohol use and gambling. *Addict Behav.* 2014;39(12):1846-1868. doi:10.1016/j.addbeh.2014.06.007.

180. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD002850. doi:10.1002/14651858.CD002850.pub3.
181. Mushtaq N, Boeckman LM, Beebe LA. Predictors of smokeless tobacco cessation among telephone quitline participants. *Am J Prev Med.* 2015;48(1 Suppl 1):S54-S60. doi:10.1016/j.amepre.2014.09.028.
182. Chen Y-F, Madan J, Welton N, et al. Effectiveness and cost- effectiveness of computer and other electronic aids for smoking cessation: a systematic review and network meta-analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2012;16(38):1-205, iii - doi:10.3310/hta16380.
183. Hall AK, Cole-Lewis H, Bernhardt JM. Mobile text messaging for health: a systematic review of reviews. *Annu Rev Public Health.* 2015;36:393-415. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122855.
184. Keoleian V, Polcin D, Galloway GP. Text messaging for addiction: a review. *J Psychoactive Drugs.* 2015;47(2):158-176. doi:10.1080/02791072.2015.1009200.
185. Nash CM, Vickerman KA, Kellogg ES, Zbikowski SM. Utilization of a Web-based vs integrated phone/Web cessation program among 140,000 tobacco users: an evaluation across 10 free state quitlines. *J Med Internet Res.* 2015;17(2):e36. doi:10.2196/jmir.3658.
186. Civljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Sheikh A, Car J. Internet- based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD007078. doi:10.1002/14651858.CD007078.pub4.
187. Elfeddali I, Bolman C, Candel MJJM, Wiers RW, de Vries H. Preventing smoking relapse via Web-based computer-tailored feedback: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2012;14(4):e109. doi:10.2196/jmir.2057.
188. Gulliver A, Farrer L, Chan JKY, et al. Technology-based interventions for tobacco and other drug use in university and college students: a systematic review and meta-analysis. *Addict Sci Clin Pract.* 2015;10:5. doi:10.1186/s13722-015-0027-4.
189. Haines-Saah RJ, Kelly MT, Oliffe JL, Bottorff JL. Picture Me Smokefree: a qualitative study using social media and digital photography to engage young adults in tobacco reduction and cessation. *J Med Internet Res.* 2015;17(1):e27. doi:10.2196/jmir.4061.
190. Ramo DE, Thrul J, Delucchi KL, Ling PM, Hall SM, Prochaska JJ. The Tobacco Status Project (TSP): Study protocol for a randomized controlled trial of a Facebook smoking cessation intervention for young adults. *BMC Public Health.* 2015;15:897. doi:10.1186/s12889-015-2217-0.

191. Cressman AM, Pupco A, Kim E, Koren G, Bozzo P. Smoking cessation therapy during pregnancy. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2012;58(5):525-527.
192. Leung LWS, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in *J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2015;37(9):791-797. doi:10.1016/S1701-2163(15)30149-3.
193. Tappin D, Bauld L, Purves D, et al. Financial incentives for smoking cessation in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:h134.
194. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD001055. doi:10.1002/14651858.CD001055.pub4.
195. Higgins ST, Washio Y, Heil SH, et al. Financial incentives for smoking cessation among pregnant and newly postpartum women. *Prev Med*. 2012;55 Suppl:S33-S40. doi:10.1016/j.ypmed.2011.12.016.
196. Heil SH, Linares Scott T, Higgins ST. An overview of principles of effective treatment of substance use disorders and their potential application to pregnant cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*. 2009;104 Suppl 1:S106-S114. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.05.012.
197. Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation or Reduction: A Review of the Clinical Ottawa (ON): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195714/>.
198. Douaihy AB, Kelly TM, Sullivan C. Medications for substance use disorders. *Soc Work Public Health*. 2013;28(3-4):264-278. doi:10.1080/19371918.2013.759031.
199. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4.
200. Kaduri P, Voci S, Zawertailo L, Chaiton M, McKenzie K, Selby P. Real-world effectiveness of varenicline versus nicotine replacement therapy in patients with and without psychiatric disorders. *J Addict Med*. 2015;9(3):169-176. doi:10.1097/ADM.0000000000000111.
201. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert JO. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med*. 2012;44(6):588-597. doi:10.3109/07853890.2012.705016.
202. Pascual FP, Fontoba Ferrándiz J, Gil Sanchez MC, Ponce Lorenzo F, Botella Estrella C. Two-Year Therapeutic Effectiveness of Varenicline for Smoking Cessation in a Real World *Subst Use Misuse*

- . 2016;51(2):131-140. doi:10.3109/10826084.2015.1018547.
203. Chang P-H, Chiang C-H, Ho W-C, Wu P-Z, Tsai J-S, Guo F-R. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health*. 2015;15:689. doi:10.1186/s12889-015-2055-0.
204. Tanner J-A, Chenoweth MJ, Tyndale RF. Pharmacogenetics of nicotine and associated smoking behaviors. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;23:37-86. doi:10.1007/978-3-319-13665-3\_3.
205. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW, et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):131-138. doi:10.1016/S2213-2600(14)70294-2.
206. Lerman C, Gu H, Loughhead J, Ruparel K, Yang Y, Stein EA. Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(5):523-530. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4091.
207. Harmey D, Griffin PR, Kenny PJ. Development of novel pharmacotherapeutics for tobacco dependence: progress and future directions. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2012;14(11):1300-1318. doi:10.1093/ntr/nts201.
208. Alasmari F, Al-Rejaie SS, AlSharari SD, Sari Y. Targeting glutamate homeostasis for potential treatment of nicotine dependence. *Brain Res Bull*. 2016;121:1-8. doi:10.1016/j.brainresbull.2015.11.010.
209. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19(2):243-260. doi:10.1517/14728214.2014.899580.
210. Turner JR, Gold A, Schnoll R, Blendy JA. Translational research in nicotine dependence. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a012153. doi:10.1101/cshperspect.a012153.
211. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs*. 2014;28(2):95-106. doi:10.1007/s40263-014-0142-x.
212. Esterlis I, Hannestad JO, Perkins E, et al. Effect of a nicotine vaccine on nicotine binding to  $\alpha 5$ -nicotinic acetylcholine receptors in vivo in human tobacco smokers. *Am J* 2013;170(4):399-407. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12060793.
213. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Hum Vaccines Immunother*. 2013;9(1):13-25. doi:10.4161/hv.22060.



214. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, Rimondo C, Gomma M, Serpelloni G. rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies. *Behav Neurol*. 2014;2014:815215. doi:10.1155/2014/815215.
215. Sousa AD. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Management of Alcohol Dependence and other Substance Abuse Disorders - Emerging Data and Clinical Relevance. *Basic Clin Neurosci*. 2013;4(3):271-275.
216. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol* 2014;76(9):742-749. doi:10.1016/j.biopsych.2014.05.020.
217. Chaloupka FJ, Yurekli A, Fong GT. Tobacco taxes as a tobacco control strategy. *Tob Control*. 2012;21(2):172-180. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050417.
218. Warner KE. Tobacco control policies and their impacts. Past, present, and future. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):227-230. doi:10.1513/AnnalsATS.201307-244PS.
219. Adachi-Mejia AM, Carlos HA, Berke EM, Tanski SE, Sargent JD. A comparison of individual versus community influences on youth smoking behaviours: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2012;2(5). doi:10.1136/bmjopen-2011-000767.
220. Oesterle S, Hawkins JD, Kuklinski MR, et al. Effects of Communities That Care on Males' and Females' Drug Use and Delinquency 9 Years After Baseline in a Community-Randomized Trial. *Am J Community Psychol*. 2015;56(3-4):217-228. doi:10.1007/s10464-015-9749-4.
221. Berrettini WH, Doyle GA. The CHRNA5-A3-B4 gene cluster in nicotine addiction. *Mol Psychiatry*. 2012;17(9):856-866. doi:10.1038/mp.2011.122.
222. Agrawal A, Verweij KJH, Gillespie NA, et al. The genetics of addiction-a translational perspective. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e140. doi:10.1038/tp.2012.54.
223. Wang J-C, Kapoor M, Goate AM. The genetics of substance dependence. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:241-261. doi:10.1146/annurev-genom-090711-163844.
224. Chen L-S, Baker TB, Jorenby D, et al. Genetic variation (CHRNA5), medication (combination nicotine replacement therapy vs. varenicline), and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:278-282. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.06.022.
225. Bloom AJ, Murphy SE, Martinez M, von Weymarn LB, Bierut LJ, Goate A. Effects upon in-vivo nicotine metabolism reveal functional variation in FMO3 associated with cigarette consumption. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(2):62-68. doi:10.1097/FPC.0b013e32835c3b48.
226. Uhl GR, Walther D, Musci R, et al. Smoking quit success genotype score predicts quit success

- and distinct patterns of developmental involvement with common addictive substances. *Mol Psychiatry*. 2014;19(1):50-54. doi:10.1038/mp.2012.155.
227. King DP, Paciga S, Pickering E, et al. Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2012;37(3):641-650. doi:10.1038/npp.2011.232.
228. Tsaprouni LG, Yang T-P, Bell J, et al. Cigarette smoking reduces DNA methylation levels at multiple genomic loci but the effect is partially reversible upon cessation. *Epigenetics*. 2014;9(10):1382-1396. doi:10.4161/15592294.2014.969637.
229. Ladd-Acosta C, Shu C, Lee BK, et al. Presence of an epigenetic signature of prenatal cigarette smoke exposure in childhood. *Environ Res*. 2016;144(Pt A):139-148. doi:10.1016/j.envres.2015.11.014.
230. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet*. 2016;98(4):680-696. doi:10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
231. Moran-Santa Maria MM, Hartwell KJ, Hanlon CA, et al. Right anterior insula connectivity is important for cue-induced craving in nicotine-dependent smokers. *Addict Biol*. 2015;20(2):407-414. doi:10.1111/adb.12124.
232. Sutherland MT, McHugh MJ, Pariyadath V, Stein EA. Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead. *NeuroImage*. 2012;62(4):2281-2295. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.117.
233. Weiland BJ, Sabbineni A, Calhoun VD, Welsh RC, Hutchison KE. Reduced executive and default network functional connectivity in cigarette smokers. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(3):872-882. doi:10.1002/hbm.22672.
234. Menossi HS, Goudriaan AE, de Azevedo-Marques Périco C, et al. Neural bases of pharmacological treatment of nicotine dependence - insights from functional brain imaging: a systematic *CNS Drugs*. 2013;27(11):921-941. doi:10.1007/s40263-013-0092-8.
235. Nees F, Witt SH, Lourdasamy A, et al. Genetic risk for nicotine dependence in the cholinergic system and activation of the brain reward system in healthy adolescents. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2013;38(11):2081-2089. doi:10.1038/npp.2013.131.
236. Sweitzer MM, Donny EC, Hariri AR. Imaging genetics and the neurobiological basis of individual differences in vulnerability to addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2012;123 Suppl 1:S59-S71. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.01.017.
237. U.S. Food and Drug Administration. Retrieved from <https://www.fda.gov/tobacco-products/retail-sales-tobacco-products/selling-tobacco-products-retail-stores>

## ¿Dónde puedo hallar más información sobre el tabaco y la nicotina?

Para obtener más información sobre el tabaco, la nicotina y otras drogas de abuso, visite el sitio web del NIDA, [www.drugabuse.gov](http://www.drugabuse.gov), o comuníquese con [DrugPubs](http://DrugPubs), 877-NIDA-NIH (877-643-2644; TTY/TDD: 240-645-0228).

### En los sitios web del NIDA encontrará:

- Información sobre las drogas de abuso y las consecuencias que el consumo tiene sobre la salud
- Publicaciones, noticias y eventos del NIDA
- Recursos para profesionales del área de la salud, docentes, y pacientes y familiares
- Información sobre los estudios de investigación y los ensayos clínicos del NIDA
- Información sobre aportes financieros (incluido el anuncio de programas y las fechas de vencimiento)
- Actividades internacionales
- Enlaces a sitios web relacionados (acceso a las páginas de muchas otras organizaciones dedicadas a estos temas)
- Información en español

### Sitios y páginas web del NIDA

- [drugabuse.gov/publications/drugfacts/cigarettes-other-tobacco-products](http://drugabuse.gov/publications/drugfacts/cigarettes-other-tobacco-products)
- [drugabuse.gov/publications/drugfacts/electronic-cigarettes-e-cigarettes](http://drugabuse.gov/publications/drugfacts/electronic-cigarettes-e-cigarettes)
- [drugabuse.gov](http://drugabuse.gov)
- [teens.drugabuse.gov](http://teens.drugabuse.gov)
- [researchstudies.drugabuse.gov](http://researchstudies.drugabuse.gov)

- [irp.drugabuse.gov](http://irp.drugabuse.gov)

## Información para médicos

- NIDAMED: [drugabuse.gov/nidamed](http://drugabuse.gov/nidamed)

## Otros sitios web

Los siguientes sitios web también contienen información sobre el abuso de la nicotina y el tabaco:

- [Instituto Nacional del Cáncer \(NCI\)](#)
- [Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades \(CDC\)](#)
- [Administración de Servicios para el Abuso de Sustancias y la Salud Mental \(SAMHSA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration\)](#)
- [Encuesta "Observando el futuro" \(Monitoring the Future\)](#)
- [The Partnership for Drug-Free Kids](#)