



## LA NICOTINA

### PERFIL DE RIESGO

**¿QUE ES?** La nicotina es un alcaloide natural que se encuentra en plantas de la familia solanacea, que incluye a la hoja del tabaco, pero también a la berenjena y al jitomate. Su consumo humano es a través de una gran variedad de productos. En forma recreativa se consume inhalada a través del humo por la combustión de la hoja de tabaco en cigarros, puros, pipas y shisha (o hooka o narguile), por vía oral en varios productos de consumo. Como producto farmacéutico, por vía dérmica a través de parches, oral por chicles o inhalada por inhaladores. Más recientemente, se consume por inhalación de aerosoles generados (sin combustión) por sistemas electrónicos como el cigarro electrónico o productos de tabaco calentado.

**NO ES TÓXICA.** Como toda sustancia, la nicotina puede ser letal en una dosis lo suficientemente alta (por lo menos de 0.5 a 1 gramos, aunque hay quienes han sobrevivido 4 gm de nicotina pura por ingestión <sup>1</sup>). Sin embargo, se le asocia una enorme toxicidad incluso en las dosis usuales con la que los fumadores la consumen. La razón de esta percepción errónea es por su asociación con los daños que causa el fumar cigarros, sin embargo los cánceres, enfermedades respiratorias y cardiovasculares asociados al tabaquismo se deben a la inhalación del humo, no al consumo de nicotina.

**NICOTINA SIN HUMO.** Una vez dissociada del humo del cigarro, como en parches y chicles farmacéuticos, el cigarro electrónico o por vía oral, el consumo de nicotina (en si misma) se disocia de los efectos tóxicos a la salud por fumar cigarros. En otras palabras, la nicotina administrada por vías distintas al humo de tabaco no es causante de problemas serios de salud pública. Esta evaluación de riesgo está basada en décadas de estudios epidemiológicos en usuarios de nicotina farmacéutica y de tabaco oral "snus" de uso extendido en Suecia (ver referencias más adelante). Es sustentada también por expertos en farmacología, por instituciones médicas de prestigio como el Colegio Real de Médicos de Londres (RCP) <sup>2 3</sup>, la Agencia de Salud Pública de Inglaterra (PHE) <sup>4</sup>, la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) <sup>5</sup>, así como como por el protocolo de guía a los médicos del Reino Unido emitido por el National Institute Health and Care Excellence (NICE) <sup>6</sup>

**NO ES CANCERÍGENA.** Aunque hay estudios en cultivos de células y en ratones que indican que puede promover desarrollo de tumores <sup>7</sup>, no hay evidencia epidemiológica de que esto suceda en

<sup>1</sup> [Dosis letal de nicotina](#)

<sup>2</sup> Harm reduction in nicotine addiction: helping people who can't quit. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians RCP, 2007

<sup>3</sup> Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction, A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians RCP, 2016. <http://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction-0>

<sup>4</sup> A McNeill, L S Brose, R Calder, L Bauld, D Robson. "Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018. A report commissioned by Public Health England". Informe completo PDF, Resumen extenso, Resumen Breve, Nota de Prensa

<sup>5</sup> Ver lista de posicionamientos de varias instituciones sobre los riesgos sanitarios de la nicotina en este [enlace](#).

<sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/qs92>

<sup>7</sup> Grando, S. A. (2014). Connections of nicotine to cancer. Nat Rev Cancer, 14(6), 419-429. doi: 10.1038/nrc3725

seres humanos. Esto lo recaba explícitamente el Instituto de Investigación en Cáncer (IARC) de la OMS<sup>8</sup>, la Asociación Americana del Cáncer (ACS) y el Centro de Investigación en Cáncer del Reino Unido (CRUK). La ACS publicó recientemente un estudio extensivo sobre los 17 principales factores de riesgo de cáncer en los EEUU<sup>9</sup>. El fumar cigarrillos es el principal factor, sin embargo no aparece entre estos factores el consumo oral de nicotina ("smokeless tobacco"). Es bastante conocido que el consumo de la nicotina farmacéutica (parches, chicles e inhaladores) no es causante de cáncer<sup>10</sup>. Además, existe en Suecia una larga tradición de consumo de tabaco oral o "snus" (lo consume el 15% de los hombres y solo el 5% fuma). Hay una abundante evidencia epidemiológica que demuestra, sin lugar a dudas, que este consumo oral de nicotina, sin humo, no es causante de ningún tipo de cáncer (por ejemplo, cáncer oral o de páncreas)<sup>11</sup>. De hecho, Suecia muestra la menor incidencia de cánceres y enfermedades asociadas al tabaquismo en la Unión Europea<sup>12</sup>. En lo que toca a los efectos de la nicotina (en sí misma), la evidencia sobre el snus es directamente aplicable al cigarrillo electrónico, ya que el usuario (vapeador) también consume nicotina sin humo mediante.

**NO PRODUCE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.** El consumo de nicotina sin humo de por medio produce efectos coronarios agudos (transitorios), pero no genera en personas sanas enfermedades coronarias, aunque puede ser problemático para quienes ya las padecen<sup>13 14</sup>. Esto también está sustentado por la evidencia epidemiológica en torno al snus en Suecia<sup>15</sup> y sobre nicotina farmacéutica (ver referencia 9).

**EFFECTOS BENÉFICOS.** Hay evidencia<sup>16 17</sup> de que el consumo de nicotina tiene efectos potencialmente benéficos en el mejoramiento de múltiples funciones cognitivas (mejora la atención, concentración, alivia el estrés y es paliativa de la fatiga física), así como efectos protectores ante el mal de Parkinson y problemas de conducta en adultos mayores<sup>18</sup>.

## PERFIL FARMACOLÓGICO, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN.

**FARMACOLOGÍA.** La nicotina actúa como un estimulante con efectos sicotrópicos menores, no es alucinógena ni enervante ni estupefaciente. Su farmacología está ligada a la acción de los receptores nicotínicos en el cerebro (así llamados así por ser sensibles a la nicotina). El cuerpo produce en forma natural acetilcolina, un neurotransmisor que activa dos tipos de receptores del cerebro, los receptores muscarínicos y los nicotínicos. En ausencia de estímulos químicos

---

<sup>8</sup> <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/tobacco/199-nicotine-cause-cancer>

<sup>9</sup> Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States CA Cancer J Clin 2018;68:31-54

<sup>10</sup> Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. Lung Health Study Research Group. *Chest* 1996;109(2):438-45

<sup>11</sup> Epidemiological evidence relating snus to health – an updated review based on recent publications. Lee, Peter N. (2013). *Harm Reduct J.* 2013; 10: 36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029226/>

<sup>12</sup> Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: an analysis of data in a WHO report; Lars Ramström and Tom Wikmans; *Tobacco Induced Diseases* 2014;12:14 <https://doi.org/10.1186/1617-9625-12-14>

<sup>13</sup> Benowitz NL, Fraiman JB, Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Aug;26(6):515-23. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.001. Epub 2016 Mar 10.

<sup>14</sup> Farsalinos K, Polosa R. "Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review." *Therapeutic advances in drug safety.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110871/>

<sup>15</sup> Hansson J, Galanti MR, Hergens MP et al. Snus use and risk of stroke: pooled analyses of incidence and survival. (2014). *Journal of Internal Medicine.* Volume 276, Issue 1, pages 87–95, July 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548296>

<sup>16</sup> Balfour, D. J., & Fagerstrom, K. O. (1996). Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*, 72(1), 51-81

<sup>17</sup> Heishman, S. J., Kleykamp, B. A., & Singleton, E. G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*, 210(4), 453-469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1

<sup>18</sup> Will a nicotine patch make you smarter? <https://www.scientificamerican.com/article/will-a-nicotine-patch-make-you-smarter-excerpt/>

externos estos receptores mantienen un equilibrio homeostático en el metabolismo. Cuando la nicotina es consumida esta se enlaza a los receptores nicotínicos y los inhibe o desactiva para recuperar el equilibrio homeostático, lo cual a su vez inhibe la liberación de dopamina que regula los estímulos de recompensa. La dependencia de la nicotina surge al aumentar el umbral de este estímulo conforme se inhiben los receptores nicotínicos por su consumo, lo cual produce efectos fisiológicos y psicológicos ante la abstinencia del consumo incluso en forma temporal. El organismo se adapta progresivamente a esta elevación del umbral de liberación de dopamina, lo cual refuerza la necesidad de mantener el consumo para aliviar los síntomas de abstinencia en ciclos temporales de abstinencia y consumo.

**DEPENDENCIA Y ADICCIÓN.** Definimos anteriormente el mecanismo de generación de dependencia, es importante ahora precisar lo que entendemos por “adicción”, ya que es un concepto complejo con implicaciones médicas, psicológicas, psiquiátricas y sociales. Entendemos al concepto de “adicción” por el criterio dado por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas de los EEUU (National Institute of Drug Abuse NIDA)<sup>19</sup>, el cual es respaldado por la Asociación Psiquiátrica Americana en base a criterios de diagnóstico psiquiátrico<sup>20 21</sup>. Este criterio señala a la adicción como:

*“uso compulsivo de una sustancia, incluso a pesar de consecuencias dañinas, no solo al usuario sino a su entorno (fracaso en cumplir deberes laborales, sociales y familiares), incluye síntomas de adaptación y tolerancia y dependencia fisiológica intensa (ansiedad ante la abstinencia súbita).”*

Hacemos notar que el término “adicción” se suele manejar muy a la ligera, siendo a menudo aplicado a una dependencia fisiológica intensa y difícil de vencer. Sin embargo, preferimos seguir el criterio del NIDA que hemos señalado, según el cual la dependencia fisiológica (aún intensa) no necesariamente implica adicción (es condición necesaria mas no suficiente para definir adicción). En base a este criterio y tomando en cuenta tanto a experimentos con animales o en observaciones en humanos, es posible afirmar que el consumo de nicotina genera dependencia psicológica e incluso fisiológica, pero solo se puede considerar como adictivo si llega a extremos de abuso de sustancia acompañado de daños irreversibles al usuario y a su entorno, lo cual solo sucede en ciertos fumadores compulsivos.

**LA QUÍMICA DE LA DEPENDENCIA EN EXPERIMENTOS EN ANIMALES.** Hay mucha información en base a estudios en animales sobre la interacción de neurotransmisores cerebrales con el medio químico del cigarro de tabaco (el cual es radicalmente distinto al del cigarro electrónico). Sin embargo, incluso en esos estudios se ha detectado que la nicotina juega un rol menor en la farmacología de la dependencia, siendo otros componentes del humo de tabaco los que la potencian<sup>22</sup>, principalmente al inhibir la monoamino oxidasa (MAO), la enzima que cataliza el metabolismo de los neurotransmisores que liberan monoaminas (por ejemplo, la dopamina), lo cual fomenta el efecto de recompensa que genera dependencia. Los principales inhibidores de las MAO son el acetaldehído que aumenta la tasa de auto-administración de nicotina en experimentos con ratas, así como productos de la condensación de acetaldehído y salsolinol y otros alcaloides del tabaco: miosamina, anatabina y nornicotina.

---

<sup>19</sup> National Institute on Drug Abuse. Is there a difference between physical dependence and addiction? <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/frequently-asked-questions/there-difference-between-physical-dependence>

<sup>20</sup> American Psychiatric Association. (2013). Tobacco Use Disorder Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing

<sup>21</sup> Chou, S. P. et al (2016). The Epidemiology of DSM-5 Nicotine Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. J Clin Psychiatry, 77(10), 1404-1412. doi: 10.4088/JCP.15m10114

<sup>22</sup> Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerström test for cigarette dependence. Nicotine and Tobacco Research. October 2011. doi: 10.1093/ntr/ntr137

**¿AFECTA EL DESARROLLO NEUROLÓGICO DE ADOLESCENTES?** Hay estudios llevados a cabo en roedores que muestran esta afectación<sup>23 24</sup>. Sin embargo, pese a las afirmaciones alarmistas de varias instituciones médicas y reguladoras de los EEUU (la FDA y el Cirujano General, US Surgeon General<sup>25</sup>), no hay evidencia alguna de que estos efectos se manifiesten en adolescentes humanos. De hecho, no hay evidencia epidemiológica o demográfica de efectos nocivos en las funciones neurológicas de cientos de millones de fumadores y ex-fumadores que iniciaron el hábito como adolescentes durante el siglo XX. Ver respuesta sobre este tema en la crítica al informe del US General Surgeon<sup>26</sup>.

**DEPENDENCIA EN HUMANOS.** Aunque se conoce menos los detalles bioquímicos de la interacción entre los neurotransmisores nicotínicos y la liberación de dopamina en humanos, se sabe que el fumador típico experimenta varios ciclos de ansiedad por abstinencia seguidos por periodos de estrés<sup>27</sup>. La dependencia (y en caso extremo la adicción) surge por la adaptación progresiva a estos ciclos, manteniendo el consumo de nicotina como refuerzo para aliviar el estrés y la ansiedad. Sin embargo, la dependencia de la nicotina es más psicológica que fisiológica. Los síntomas fisiológicos ante la abstinencia (baja de presión arterial y pulso y estrés intestinal) son comunes a los de otras sustancias (por ejemplo, opioides), pero en la nicotina son más débiles que los síntomas psicológicos: irritabilidad, ansiedad, depresión y deseo de consumo. Los cambios en la química cerebral no necesariamente se traducen en daño cerebral. A diferencia del daño (cerebral y fisiológico) que puede causar la sobredosis por la dependencia de anfetaminas o drogas similares, la dependencia de la nicotina no produce daños fisiológicos que sean serios o irreversibles.

**DEPENDENCIA AL FUMAR CIGARROS** La percepción de que la nicotina es muy adictiva se debe a que todos los estudios en animales sobre su interacción con los neurotransmisores cerebrales se ha considerado exclusivamente su acción en el medio químico del cigarro de tabaco. Sin embargo, la nicotina suministrada mediante el cigarro de tabaco solo genera adicción en una minoría de fumadores compulsivos (en base al criterio del NIDA y la Asociación Psiquiátrica Americana, ver referencias 18, 19, 20). Además, los factores no-farmacológicos (psicomotrices y psicosociales) pueden ser importantes en el comportamiento de los fumadores (por ejemplo, se ha observado que el fumar cigarros con muy bajo contenido de nicotina alivia la ansiedad de la abstinencia<sup>28</sup>).

Estudios observacionales muestran que el poder de generar dependencia y adicción de la nicotina suministrada al fumar cigarros varía según características individuales en la población (genéticas, psicológicas, sociales o culturales). Aunque el cigarro de tabaco es el producto potencialmente más adictivo, solo una minoría de quienes prueban la nicotina al fumar un cigarro transitan hacia el estado de fumadores habituales a largo plazo, y solo una minoría (uno de cada cinco) de estos fumadores habituales muestran dependencia extrema o irreversible que podrían ser catalogados como adictos (en base al criterio del NIDA). Esto se refleja en datos demográficos: en 2014 entre estudiantes de último año de high school en EEUU, solo el 34% probaron alguna vez un cigarro, de ellos solo una tercera parte (14%) declararon haber fumado el último mes, solo la sexta parte (6%) fumaron diario y menos del 5% (el 2%) fumaron más de media cajetilla diaria (estas proporciones se han mantenido aproximadamente iguales en varias décadas aunque los

---

<sup>23</sup> Slotkin, T. A. et al (2015). Developmental Neurotoxicity of Tobacco Smoke Directed Toward Cholinergic and Serotonergic Systems: More Than Just Nicotine. *Toxicol Sci*, 147(1), 178- 189. doi: 10.1093/toxsci/kfv123

<sup>24</sup> Smith, R. F., et al (2015). Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity. *Neurosci Biobehav Rev*, 55, 432-443. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.05.019

<sup>25</sup> Department of Health U, Services H, for Disease Control C, Center for Chronic Disease Prevention N, Promotion H, on Smoking O. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the surgeon general. Available from: <https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/resources.html>

<sup>26</sup> R. Polosa et al, "A critique of the US Surgeon General's conclusions regarding e-cigarette use among youth and young adults in the USA". *Harm Reduction Journal* 14:61 (2017) <https://doi.org/10.1186/s12954-017-0187-5>

<sup>27</sup> Chandra S, Shiffman S, Scharf DM, Dang Q, Shadel WG, Daily smoking patterns, their determinants, and implications for quitting. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007 Feb;15(1):67-80

<sup>28</sup> Donny, E. C. et al. (2015). Randomized Trial of Reduced-Nicotine Standards for Cigarettes. *N Engl J Med*, 373(14), 1340-1349. doi: 10.1056/NEJMsa1502403

porcentajes absolutos eran antes más altos <sup>29</sup>). No ha sido posible identificar factores especiales inherentes a la susceptibilidad al consumo de nicotina que sean distintos a la susceptibilidad al consumo de otras sustancias <sup>30</sup>.

**CONTINUO DE DEPENDENCIA.** La dependencia de la nicotina varía según el entorno químico del medio de entrega y la rapidez con la que es conducida al cerebro por el torrente sanguíneo en los diversos productos que la suministran al organismo. Además, en la evaluación de la dependencia intervienen factores no-farmacológicos: condicionamientos sociales y psicológicos que pueden ser importantes. La dependencia es más intensa a través del cigarro (llegando incluso al extremo de adicción) y muy débil a través de parches farmacéuticos, con el tabaco oral y el cigarro electrónico en rangos intermedios <sup>31</sup>. Una forma de cuantificar esta dependencia es a través de la dificultad de cesar su consumo (sin ayuda de profesionales de la salud) entre los productos que la suministran <sup>32</sup>. Experimentos médicos controlados muestran la existencia de un continuo de dependencia que va desde los altos niveles de cigarro (apenas el 10% de los fumadores habituales de cigarrillos logran abstinencia por “voluntad propia”), mientras que el 20% y el 37% de los consumidores de tabaco oral y de chicles farmacéuticos logran respectivamente el cese de consumo de estos productos. Los porcentajes son casi el 100% en parches e inhaladores sin receta médica <sup>33</sup>.

**DEPENDENCIA A TRAVÉS DEL CIGARRO ELECTRÓNICO.** Dada la enorme diferencia entre la química del vapor y la del humo de tabaco, es de esperar que los factores farmacológicos que potencian la adicción al cigarro no estén presentes en el vapeo (el vapor contiene apenas trazas insignificantes de acetaldehído y no contiene a los otros compuestos que inhiben las MAO). Aunque es un producto relativamente novedoso, ya hay varios estudios <sup>34</sup> que muestran que la dependencia de los vapeadores respecto al cigarro electrónico es menor que la de los fumadores respecto al cigarro. Además, los sondeos de consumidores <sup>35</sup> muestran consistentemente que estos (predominantemente fumadores o ex-fumadores) inician con altas concentraciones de nicotina en los líquidos (12-18 mg/ml), pero gradualmente al dejar de fumar las disminuyen a menos de 6 mg/ml (el 80% utiliza líquidos a estas concentraciones y aproximadamente el 10-15% vapea sin nicotina). Por lo tanto, es plausible que los elementos farmacológicos de la nicotina son mucho menos determinantes en la dependencia del cigarro electrónico que los elementos no-farmacológicos (psicomotrices y psicosociales), ya que el vapeo reproduce los rituales y la conducta del fumar (o sea, es más bien dependencia del acto de vapear y del gusto por la variedad de sabores que de la nicotina en si misma).

---

<sup>29</sup> Kozlowski, L. T., & Giovino, G. A. (2014). Softening of monthly cigarette use in youth and the need to harden measures in surveillance. *Prev Med Rep*, 1, 53-55. doi: 10.1016/j.pmedr.2014.10.003

<sup>30</sup> Vanyukov, M. M., Tarter, R. E., Kirisci, L., Kirillova, G. P., Maher, B. S., & Clark, D. B. (2003). Liability to substance use disorders: 1. Common mechanisms and manifestations. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(6), 507-515

<sup>31</sup> Fagerstrom, K., & Eissenberg, T. (2012). Dependence on tobacco and nicotine products: a case for product-specific assessment. *Nicotine Tob Res*, 14(11), 1382-1390. doi: 10.1093/ntr/nts007

<sup>32</sup> Fagerström K. Dependence on tobacco and nicotine. *Nicotine Policy* 2013. [https://nicotinepolicy.net/blogs/guest-blogs/27-karl-fagerstrom/82-dependence-on-tobacco-and-nicotine#FK1\\_2012](https://nicotinepolicy.net/blogs/guest-blogs/27-karl-fagerstrom/82-dependence-on-tobacco-and-nicotine#FK1_2012)

<sup>33</sup> Pickworth, W. B., Bunker, E. B., & Henningfield, J. E. (1994). Transdermal nicotine: reduction of smoking with minimal abuse liability. *Psychopharmacology (Berl)*, 115(1-2), 9-14

<sup>34</sup> Liu G, Wasserman E, Kong L, Foulds J. A comparison of nicotine dependence among exclusive E-cigarette and cigarette users in the PATH study. *Prev Med*. 2017;104:86-91; Foulds J, Veldheer S, Yingst J, Hrabovsky S, Wilson SJ, Nichols TT, Eissenberg T. Development of a questionnaire for assessing dependence on electronic cigarettes among a large sample of ex-smoking E-cigarette users. *Nicotine Tob Res*. 2015;17(2):186-192; Strong DR, Pearson J, Ehlike S, Kirchner TR, Abrams D, et al. 2017. Indicators of dependence for different types of tobacco product users: descriptive findings from wave 1 (2013–2014) of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. *Drug Alcohol Depend*. 178:257–66

<sup>35</sup> Farsalinos K E, Russell C Lagoumitzis G, Poulas K, *Patterns of flavored e-cigarette use among adult vapers in the United States: an internet survey* (ver tablas 5 y 6). [Docket No. FDA-2017-N-6565 FARSALINOS.pdf](#), Disponible en <http://www.ecigarette-research.org/research/index.php/whats-new/2018-2/266-us-flav>

