

Semejanzas y diferencias entre la dependencia de la nicotina y el resto de dependencias

M. RODRÍGUEZ^a Y J. SANTAMARÍA^b

^aUnidad de Tabaquismo. Universidad de Cantabria. Santander. España.

^bUnidad de Trastornos Adictivos. Gobierno de Cantabria. Santander. España.

RESUMEN. Objetivo. La nicotina es capaz de generar un patrón adictivo de conducta en sus consumidores. A diferencia de otras drogas no altera o distorsiona la percepción de la realidad. Así mismo, el contexto social también es diferente: es una sustancia de venta legal, muy disponible y cuyo consumo está muy normalizado en la población; hasta hace relativamente poco éste apenas se veía afectado por restricción social alguna.

Material y métodos. Se ha realizado una revisión bibliográfica y una reflexión acerca de las semejanzas y diferencias entre la dependencia de la nicotina y del resto de drogas.

Resultados. Las semejanzas de la dependencia de la nicotina con otras dependencias se aprecian fundamentalmente en los componentes adictivos. Los patrones de adquisición y de extinción de autoadministración en animales de experimentación son similares entre la nicotina y otras sustancias. El consumo de nicotina, como el de otras drogas, puede ser utilizado como mecanismo de afrontamiento a diversas situaciones, asociándose también frecuentemente a estados de ánimo negativo. Aunque existen algunas diferencias derivadas de los efectos propios de cada sustancia, todas las cuestiones relacionadas con el abordaje del consumo (motivación, cronicidad del proceso, presencia de caídas y recaídas, valoración de estímulos asociados al consumo y posibles valores

instrumentales de éste) son muy similares en todas las adicciones.

Conclusiones. Aunque existen diferencias obvias entre la nicotina y las otras sustancias adictivas, en general, desde el punto de vista de los factores relacionados con el mantenimiento de los consumos y su abordaje terapéutico, las semejanzas son mucho mayores que las diferencias.

PALABRAS CLAVE: nicotina, dependencia, trastorno adictivo, estímulos asociados, caídas, recaídas, valor instrumental.

Similarities and differences between nicotine dependence and other dependencies

ABSTRACT. Objectives. Nicotine users may develop an addictive administration pattern. Unlike other addictive drugs, it does not alter or disturb the perception of the reality. Likewise, the social context of nicotine consumption is also different: it can be acquired legally and without many difficulties. In fact, tobacco consumption remains quite *normalized* behaviour in most societies. Although things have changed recently, tobacco smoking, compared to other drugs, is not affected by strong social restrictions.

Material and methods. A bibliographic revision and a reflexive work was done on the similarities and differences between nicotine dependence and other drug dependencies.

Results. Strong similarities with other dependencies may be found when focus is placed on the addictive components of behaviour. Patterns of acquisition and of extinction of self-administration behaviour in animals are similar among the nicotine and other

Correspondencia:

M. RODRÍGUEZ CASTRO
Facultad de Medicina
Universidad de Cantabria
Cardenal Herrera Oria, s/n
39011 Santander
Correo electrónico: tabaquismo@unican.es

Recibido: 14 -02-2007

Aceptado para su publicación: 27-02-2007

substances. As it happens with other drugs, nicotine consumption may serve as a coping strategy, especially in the presence of negative mood states. Although each drug has its own biological effects, everything related with quitting and treatment (how to improve motivation, addiction as a chronic process, presence of slips and relapses, the relevance of cues, and the functional value of the behaviour) is rather similar to other substances.

Conclusions. Though there exist obvious differences between nicotine and other addictive substances, one could conclude that similarities among them are more relevant than differences, especially when consumption maintenance, relapse prevention and addiction treatment are taken into account.

KEY WORDS: nicotine, dependence, addictive disorders, cues, slips, relapses, functional value.

Introducción

En las exposiciones teóricas habitualmente se resaltan las semejanzas existentes entre los procesos biológicos y conductuales que subyacen en las diferentes dependencias de las sustancias que los humanos nos administramos. Sin embargo, en la práctica la mayor parte de quienes trabajan en el campo de las dependencias lo hace en una sola sustancia o en unas pocas, conociendo relativamente poco sobre el resto de las sustancias adictivas¹.

Es en el campo de las sustancias institucionalizadas —como el alcohol y el tabaco— donde esto es más llamativo. Rara vez quien se dedica a ellas estudia las otras; es más, sólo excepcionalmente quien se dedica a una de ellas presenta un dominio profesional de la otra.

Evidentemente, las semejanzas entre las diversas dependencias son mayores que las diferencias: los trastornos adictivos son recogidos como un grupo, tanto en el DSM-IV como en el CIE-10. La evolución de la catalogación del DSM-III (donde sólo existía un trastorno por dependencia al que posteriormente se le apellidaba) al DSM-IV muestra que las diferencias también son relevantes²⁻⁴.

Diferencias

Entre las razones que justifican diferencias entre los distintos consumos y dependencias las más fundamentales derivan de los diferentes efectos farmacológicos

que producen cada una de ellas y del contexto social diferente y el marco legal de cada una de ellas.

La nicotina no «coloca»

El tabaco es una planta que ha sido «domesticada». Las variedades que actualmente se cultivan y se comercializan no producen alteración de la conciencia. Esto supone una gran diferencia con la mayor parte restante de sustancias adictivas: su consumo no deja «drogado». Pese a tener efectos psicoactivos perfectamente discernibles —sobre la atención o el estado del ánimo, por ejemplo— el consumo de nicotina no altera o distorsiona la percepción de la realidad. Esta es una de las razones fundamentales por las que gran parte de la población se resiste a llamar droga al tabaco: se asume que «engancha», que es capaz de generar un trastorno adictivo, pero permite el rendimiento normal de sus consumidores^{5,6}.

Es su compatibilidad con el desarrollo de las actividades habituales de sus consumidores la que ha dificultado el reconocimiento de su gran adictividad, de su alta toxicidad y de su estrecha correlación epidemiológica con todo tipo de sintomatología psiquiátrica.

Diferente contexto social y legal

Aunque los primeros informes científicos serios y sistemáticos sobre la toxicidad derivada del consumo de tabaco son de principios de la década de los sesenta, la declaración con más impacto sobre la opinión pública acerca de que la nicotina es una sustancia adictiva tuvo lugar en 1988. Es a partir de esta fecha —aunque ya se habían producido varios intentos fructuosos previos— cuando la mayor parte de los gobiernos occidentales se ven obligados a regular más estrechamente el consumo de tabaco, con el fin de proteger la salud pública de la población, especialmente la de los menores de edad^{6,7}.

Hasta hace relativamente pocos años el consumo de tabaco no se veía afectado por ningún tipo de restricción social: existía una gran disponibilidad (fruto de una amplia accesibilidad y de un bajo coste), existía una cierta presión social que favorecía el consumo, presión que era facilitada por las impresionantes estrategias de mercado de la industria tabaquera, y el consumo apenas se veía afectado por restricciones o consecuencias legales. Aunque han ido cambiando, estas circunstancias se mantienen en gran parte⁸.

Gracias a esto (y a que su consumo suele ser compatible con las actividades habituales), los consumidores de labores de tabaco se han visto libres de las consecuencias que se derivan de la ilegalización, de la marginali-

zación y de la presencia de estigmas sociales asociados al consumo. Por contraposición, esto ha originado que un tercio de la población presente el factor de riesgo del consumo, que éste sea la primera causa de morbi-mortalidad en las sociedades occidentales (en España en el año 2000 el consumo de tabaco fue responsable de más del 25% de muertes en los varones), y que, cuando existe dependencia, el condicionamiento casi universal del *craving* dificulte probablemente más que en otras adicciones la cesación⁶.

Indudablemente el diferente contexto social —y derivado de él, el diferente marco legal— del consumo de tabaco marca notables diferencias con otras sustancias cuya comercialización o dispensación está mucho más restringida, siendo una fuente de divergencias notables en las consecuencias del consumo. No es ésta la única fuente de divergencias: como ya se ha comentado en el apartado anterior, en comparación con el alcohol y otras sustancias, del consumo de nicotina no se derivan alteraciones en el control de la propia conducta⁸.

Semejanzas

Entre las razones que justifican semejanzas entre las distintas dependencias se encuentran: a) aquellas relacionadas con los factores que en los modelos animales influyen en la adquisición, extinción y readquisición de las conductas de autoadministración (puntos 1-2); b) las relacionadas con la funcionalidad son el valor instrumental de las diversas conductas de autoadministración (puntos 3-5); c) aspectos fármaco-biológicos generales (puntos 6-7) y d) las diversas herramientas terapéuticas eficaces para el abordaje (punto 8).

Adquisición y extinción de patrones de autoadministración

Puestos en las condiciones adecuadas, los animales de experimentación se administran las mismas sustancias que, con fines no médicos, nos administramos los seres humanos. El poder reforzador que muestra cada sustancia en el modelo animal de autoadministración se correlaciona bastante bien con el porcentaje en humanos de consumidores regulares que son dependientes (ver una exposición más amplia en Ayesta y Rodríguez 2007).

En el modelo animal la nicotina se comporta de manera similar a la heroína o a la cocaína. Con ellas es fácil conseguir que los animales adquieran un patrón de autoadministración, observándose, además, que todos ellos están dispuestos a realizar grandes esfuerzos por

recibir una dosis. En los seres humanos se aprecia que un alto porcentaje de quienes son consumidores regulares de este grupo de sustancias presentan dependencia⁵.

En el modelo animal para nicotina y para cualquier otra sustancia adictiva (reforzadora), la adquisición y extinción de conductas de autoadministración varía según cómo sea la asociación entre el esfuerzo y la recompensa; así, una rápida conexión temporal entre ambas facilita su adquisición o los patrones variables de recompensa provocan conductas más difícilmente extinguibles que los fijos; en los seres humanos se observa algo similar. El patrón de administración influye en la adquisición de la dependencia: cuando éste es esporádico, o más o menos circunstancial, es más fácil mantener consumos regulares sin que exista dependencia⁸.

Readquisición de patrones de autoadministración extinguidos

Tanto en el modelo animal como en la observación en seres humanos existen tres maneras de readquirir las conductas de autoadministración una vez que éstas han sido extinguidas, o parecen estarlo: a) mediante la aplicación de estímulos a los que la conducta ha sido asociada, b) administrando una dosis de la sustancia (*priming*), y c) sometiendo a los animales a situación de estrés. Esto es absolutamente similar en nicotina y en las otras sustancias adictivas⁶.

Asociado a estímulos

Lo característico de una dependencia no es que existan deseos de consumir (esto puede ser debido a gustos, caprichos o manías), sino que estos deseos de consumir son habitualmente precipitados o desencadenados por la presencia de estímulos originalmente neutros que, por condicionamiento clásico o pavloviano, han sido incentivados, han adquirido «un valor añadido». Estos estímulos (antecedentes del consumo) no sólo recuerdan la conducta de consumir; en cierto modo, la exigen. Al intentarse la cesación, la presencia de estos estímulos —al desencadenar deseos intensos y urgentes de consumir— aumentan las probabilidades de recaída.

Priming

Los deseos de consumir pueden ser también desencadenados por la mera exposición a los efectos de la droga, fenómeno denominado *priming*. Tras un período prolongado sin consumos, en el que ya parecía extinguida la conducta de administración, una sola dosis

(administrada al animal aun fuera de las condiciones habituales) desencadena conductas de búsqueda y administraciones repetidas. El *priming* explica por qué los consumos puntuales son una de las principales causas de recaídas, aun en ausencia del efecto de violación de la abstinencia (EVA). Se supone que en seres humanos *priming* y EVA se potencian, facilitando la recaída tras un consumo puntual, intencionado o no.

Estrés

Se desconoce por qué la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal provoca la readquisición de conductas de auto-administración extinguidas. Esto ocurre aun cuando en el modelo se procure —quizá no se consiga— que las situaciones de estrés no están asociadas al consumo o que no sean utilizadas como mecanismo de afrontamiento. También se observa en seres humanos. Es posible que la aparición de los deseos de consumir (la activación de las conductas de búsqueda) vaya acompañada sistemáticamente de la activación del eje y, por ello, ambas puedan quedar frecuentemente asociadas.

Los consumos como mecanismos de afrontamiento

Cada persona dispone de recursos diversos (algunos de ellos peregrinos) para enfrentarse a las situaciones generadoras de estados de ánimo negativos (como estrés, frustración, ira, incertidumbre, soledad o aburrimiento, etc.). Ante estas situaciones, los consumidores regulares de una sustancia psicoactiva (no necesariamente adictiva) pueden ser incapaces de acudir a otro recurso que no sea ese consumo: acostumbrados durante años a enfrentarse así (mediante el consumo) a estos momentos, han perdido u olvidado estrategias que en el pasado les servían para enfrentarse a esas situaciones. Aquí la nicotina también se comporta como cualquier otra sustancia adictiva⁶.

Para que una sustancia sea utilizada como mecanismo de afrontamiento no es necesario que el efecto farmacológico de ésta se relacione con la situación afrontada. Así, por ejemplo, la nicotina que es ansiógena puede actuar como ansiolítica gracias a un mecanismo de distracción mediante el consumo, parecido al caso de la onicofagia o la tricotilomanía (aunque también una reversión de síntomas incipientes de abstinencia podría desempeñar algún papel en algún caso)⁸.

Si se comprueba que un consumo tiene un fuerte valor instrumental de este tipo, de cara a obtener una cesación mantenida es imprescindible desarrollar algún mecanismo alternativo que adquiera este valor instrumental⁹.

Asociación con estados de ánimo negativos

Diversos factores biológicos —entre los que se incluyen algunos rasgos de la personalidad— influyen en que alguno de los efectos de una sustancia adictiva sea mayor o menor, y que por ello presente distintas propiedades reforzadoras o aversivas.

La presencia de estados de ánimo negativos, como ansiedad o depresión, en los animales sometidos al modelo experimental facilita la adquisición de conductas de autoadministración, intensificándolas si éstas existían previamente. En la clínica humana se observa también una estrecha correlación entre la presencia de estados de ánimos negativos y el desarrollo y/o la intensificación de los trastornos adictivos.

Epidemiológicamente se observa que casi todo tipo de patologías o trastornos psiquiátricos son más frecuentes en quienes presentan un trastorno adictivo (es lo que se conoce con el nombre de patología dual); lo mismo ocurre con los consumidores de tabaco. Paralelamente se aprecia que los consumos de todo tipo de sustancias adictivas, incluida nicotina, son más frecuentes en estos pacientes, los cuales además frecuentemente presentan mayor dificultad para abandonar estos consumos^{8,10}.

Otra funcionalidad de los consumos

Una conducta se realiza porque se considera que su balance de costes-beneficios es favorable. Esto es también aplicable a los consumos de sustancias adictivas. El consumo se representa (se vivencia) como algo que compensa: sus beneficios (reales o no) se perciben como mayores a los costes o riesgos (económicos, sociales o potenciales de enfermedad). Los beneficios del consumo pueden ser bastante intangibles o difíciles de percibir para el observador externo, pero esto no implica que sean irreales o irrelevantes^{7,11}.

Esto, perfectamente aplicable en las fases iniciales del consumo, también lo es una vez instaurada la dependencia: aunque su presencia modifica algo la percepción de ventajas e inconvenientes y desequilibra la libertad de elección, la persistencia en el consumo se ve favorecida por un balance percibido, consciente o inconscientemente, como favorable.

En ocasiones estos beneficios se derivan de las propiedades farmacológicas de la sustancia adictiva. Muchas otras veces proceden de atribuciones derivadas del imaginario social creado por las diversas formas de promoción y publicidad (legal, ilegal o alternativa). Así, algunas personas pueden utilizar la sustancia para compensar determinadas carencias. Toda sustancia adictiva produce algunos efectos psicoactivos que pueden

«aportar» al consumidor y que pueden presentar una funcionalidad (estar más despierto, evadirse, tranquilizarse, etc.).

A la par, todo consumo puede representarse asociado a infinidad de valores. Son más difíciles de abordar los consumos de una sustancia que se vivencian como señal de la propia identidad, personal («si no fumara, no sería yo; sería como tener que ir de traje todo el día») o colectiva, como señal de pertenencia o identificación grupal o social («los mineros bebemos», «en este bar nos colocamos todos»).

En definitiva, siempre hay personas que, aunque consideran que deben abandonar sus consumos y quieren hacerlo, inconscientemente vivencian el hecho de la cesación como una pérdida y no como una ganancia real. Este balance decisional ambivalente dificulta la cesación y facilita la vuelta al consumo. Todo esto se aplica de manera similar al consumo de tabaco y a otros consumos⁶.

Estructuras cerebrales implicadas

Aunque cada sustancia presenta sus propias características físico-químicas y sus efectos neurobiológicos, pueden generalizarse gran parte de las estructuras cerebrales implicadas en las conductas de autoadministración¹². Así, los efectos reforzadores primarios dependen críticamente de la integridad funcional de la neurotransmisión dopaminérgica de los sistemas mesotelencefálicos, especialmente del mesolímbico. El haz prosencefálico medial —que va desde el área tegmental ventral a la corteza prefrontal, pasando por el núcleo *accumbens*— es la estructura más relevante de este sistema. El núcleo *accumbens* es un núcleo integrador, compuesto de corteza (*shell*) y núcleo (*core*), que posee una gran importancia de cara a integrar los múltiples estímulos que recibe a través de sus múltiples aferencias, incentivándolos y remitiendo sus señales a la corteza cerebral^{13,14}.

Entre los otros centros o circuitos relevantes comunes destacan: a) una serie de estructuras del cerebro límbico, como el hipocampo y la amígdala, responsables de los procesos de condicionamiento ambiental; b) diversas estructuras motoras, como el estriado dorsal (caudado-putamen), encargado de la formación de hábitos, vías estriatales que llegan a regiones ejecutivas cerebrales y la vía dopaminérgica nigro-estriatal, la cual podría participar en la sensibilización y en el estrés y c) diversos mecanismos neo-corticales, implicados en los fenómenos de aprendizaje, en el procesamiento complejo a nivel cognitivo, como algunas memorias, la atribución subjetiva y el *craving*¹⁵⁻¹⁸.

Propiedades farmacocinéticas de las sustancias

Para que una sustancia pueda llegar a ejercer acciones reforzadoras debe llegar al cerebro, debe ser capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica. Para ello es necesario que la molécula atraviese fácilmente membranas celulares, lo cual sólo se consigue si la sustancia es muy liposoluble. Como regla general, puede decirse que la adictividad de una sustancia es directamente proporcional a su liposolubilidad. Por una ley farmacocinética general (aplicable a la nicotina y a cualquier otra sustancia), en igualdad de dosis administrada, cuanto más rápida sea la absorción de una sustancia, mayores son los niveles plasmáticos que se alcanzan y también más rápida es la subida y la caída de estos niveles. Con las sustancias liposolubles las concentraciones plasmáticas y cerebrales son paralelas⁵⁻⁷.

Por estas razones, la intensidad de los efectos de toda sustancia adictiva, y consecuentemente su poder reforzador, dependerá de lo rápido que se ocasionen éstos, lo cual a su vez depende de las características farmacocinéticas de la sustancia consumida y de la vía de administración empleada. La vía intravenosa y la pulmonar son las más rápidas, y por ello las más adictivas. Cualquier sustancia que resista la combustión alcanza el cerebro más rápidamente por vía inhalatoria que por vía intravenosa (8-10 frente a 12-15 segundos).

Esto explica las diferencias en adictividad existentes entre cigarrillos y puros/pipas, *crack* y el clorhidrato de cocaína esnifado, entre la heroína y la morfina. En estos tres pares de sustancias, bien por la liposolubilidad, bien por la vía empleada, el primer componente del par es más adictivo.

De cara al abordaje de los consumos

Desde el punto de vista terapéutico, independientemente de la mayor o menor normalización de los consumos, éstos son muy similares en la adicción nicotínica, y en el resto de dependencias determinados aspectos relacionados con la motivación, la cronicidad del proceso, la presencia de caídas y/o recaídas y su valoración, el análisis de los estímulos asociados al consumo y el posible valor instrumental de éste^{19,20}.

1. Motivación. De una manera inespecífica, un objetivo fundamental de toda intervención es conseguir aumentar la motivación, facilitar la valoración de las consecuencias derivadas del consumo y de la cesación y eliminar las posibles resistencias u obstáculos al cambio. Tanto en el tabaco como en cualquier otra adicción esto se consigue ayudando a los pacientes a profundizar en sus decisiones, proporcionándoles información sobre su conducta (antecedentes y consecuentes del consumo,

que los deseos de consumir no son signos de debilidad, etc.), dialogando sobre los potenciales beneficios de la cesación y de las posibles consecuencias, personalizadas, del mantenimiento del mismo.

2. Cronicidad del proceso. Por definición, cualquier adicción es un trastorno crónico, cuya resolución lleva tiempo, meses o años. Una adicción es un proceso de aprendizaje: su manejo requiere un proceso de desaprendizaje o, al menos, de reaprendizaje. En adicciones —la nicotínica no es una excepción al respecto— la eficacia de las intervenciones debe medirse como tasas de abstinencia al cabo de un año.

3. Adecuada valoración de la recaída. Tanto en el tabaco como en otras adicciones las recaídas deben ser vistas y valoradas como lo que son: no como un fracaso, porque no lo son, sino como una parte integrante del proceso de abandono, a través de la cual se puede adquirir mayor experiencia sobre estímulos insospechados (o sospechados) que precipitan el consumo, sobre la ausencia de habilidades de abordaje y manejo de situaciones, sobre sus ideas desadaptadas o irracionales, sobre su percepción de debilidad respecto a la sustancia, sobre su voluntad real de cambio, tanto en lo que se relaciona directamente con el consumo como en la modificación de estilos de vida que pueden influir sobre él, etc. De cara al tratamiento de cualquier adicción el análisis de las recaídas, y de las circunstancias en las que se produjeron, es la fuente de información diagnóstica y terapéutica más relevante.

4. Análisis de los estímulos asociados. Una de las claves más importantes del tratamiento de toda adicción es el conocimiento, reconocimiento y afrontamiento de los estímulos asociados al consumo, que precipitan o desencadenan los deseos de consumir. En relación con estos estímulos, lo importante es conocerlos, saber reconocerlos cuando se presentan y tener previsto, al menos mínimamente, qué hacer cuando esto ocurre, cómo enfrentarse a ellos; el simple hecho de ser capaz de reconocerlos suele disminuir la intensidad de las urgencias que ocasionan. Este aspecto del abordaje es también similar en todas las adicciones.

5. Afrontamiento y sustitución de conductas. Quien utiliza su consumo como una herramienta de afrontamiento de estados de ánimo negativos, debe desarrollar mecanismos alternativos para enfrentarse a ellos, ya que éstos no van a desaparecer al cesar el consumo. Si no se desarrollan es posible que se permanezca un cierto tiempo, más o menos prolongado, sin consumir, pero frecuentemente se acaba llegando a una situación que desborda los muros de contención. En esto tampoco hay diferencias significativas en las diversas dependencias. Algunos pacientes desarrollan por sí mismos estos mecanismos de afrontamiento; otros requieren de ideas o ayuda para encontrar o desarrollar mecanismos alternativos de afrontamiento que les sean útiles.

Conclusiones

Existen diferencias evidentes entre el consumo de nicotina y el de otras sustancias adictivas. Las más importantes derivan de que su consumo no produce alteración de la conciencia y del contexto social, que hasta hace poco apenas ha limitado su consumo.

Sin embargo, desde la perspectiva de consumos repetidos y de trastornos adictivos las semejanzas entre la nicotina y las otras sustancias adictivas son mucho mayores que las diferencias.

Por supuesto existen diferencias en los diferentes compuestos farmacológicos que pueden facilitar el cambio de conducta en la dependencia de una sustancia o de otra (metadona frente a terapia sustitutiva de nicotina, acamprosato frente a bupropión, etc.), así como entre las diversas funcionalidades derivadas del consumo de una sustancia o de otra.

Sin embargo, las claves básicas del abordaje y del tratamiento son muy similares en todas las adicciones, y los profesionales especializados en una de ellas requieren relativamente de poco esfuerzo formativo adicional para abordar las otras.

Bibliografía

1. West R, Gossop M, editors. Comparing drugs of dependence. *Addiction*. 1994;89:1355-590.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. O'Brien CP, Volkow N, Li TK. What's in a word? Addiction versus Dependence in DSM-V. *Am J Psychiatry*. 2006;163:764-5.
4. Hughes JR. Should criteria for drug dependence differ across drugs? *Addiction*. 2006;101 Supl 1:134-41.
5. Ayesta FJ, Camí J. Farmacodependencias. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson; 2003. p. 595-621.
6. Ayesta FJ, Rodríguez M. Bases biológicas, conductuales y sociales de las dependencias: tabaco y nicotina. Santander: Manual Piufet 1; 2007.

7. Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A. The biological, social and clinical basis of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology*. 1996;125:285-345.
8. West R. *Theory of addiction*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
9. Di Clemente CC. *Addiction and change: how addictions develop and addicted people recover*. New York: Guilford Press; 2003.
10. Amodia DS, Cano C, Eliason MJ. An integral approach to substance abuse. *J Psychoactive Drugs*. 2005;37:363-71.
11. Rodríguez M, Ayesta FJ. *Las bases de la dependencia nicotínica*. Barcelona: Máster en Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. Universidad Barcelona Virtual, Tema B-04; 2006.
12. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005;11:1445-9.
13. Esch T, Stefano GB. The neurobiology of pleasure, reward processes, addiction and their health implications. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25:235-51.
14. Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004;27:739-49.
15. Melichar JK, Daglish MR, Nutt DJ. Addiction and withdrawal--current views. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:84-90.
16. Jones S, Bonci A. Synaptic plasticity and drug addiction. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:20-5.
17. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:9-19.
18. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:565-98.
19. Carroll KM. Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7:329-36.
20. Pérez de los Cobos J, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G, editores. *Tratado SET de trastornos adictivos*. Madrid: Ed. Panamericana; 2006.