

# Adicción al tabaco y adolescencia: riesgos psicobiológicos

## Psychobiological risks of tobacco during adolescence. A narrative review

Leonardo A. Ortega<sup>1</sup>, Estrella L. Campos<sup>2</sup>, Jessica A. Suárez<sup>3</sup>, Karen P. Barrios<sup>4</sup> y  
Laura E. Rey<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia. <http://orcid.org/0000-0001-6999-6983>.  
E-mail: leonardoa.ortegam@konradlorenz.edu.co

<sup>2</sup> Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-9176-5006>.  
E-mail: estrellal.camposl@konradlorenz.edu.co

<sup>3</sup> Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1295-6475>.  
E-mail: jessicaa.suarezc@konradlorenz.edu.co

<sup>4</sup> Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-1385-0624>.  
E-mail: karenp.barriose@konradlorenz.edu.co

<sup>5</sup> Fundación Universitaria Konrad Lorenz, Colombia. <https://orcid.org/0000-0001-5149-7545>.  
E-mail: laurae.reyr@konradlorenz.edu.co

Este trabajo fue realizado gracias al apoyo de la Fundación Universitaria Konrad Lorenz,  
Colombia.

Fundación Universitaria Konrad Lorenz  
Bogotá, Colombia

## Resumen

La investigación moderna, tanto en humanos como preclínica, que utiliza modelos animales indica que fumar durante la edad adolescente resulta en cambios cerebrales y psicológicos a corto y largo plazo en el fumador, así como en un aumento significativo en los riesgos de desarrollar adicción al tabaco durante la vida. Por lo tanto, en la presente revisión narrativa se describirán y profundizarán los hallazgos investigativos modernos de la psicobiología de la adolescencia y los efectos del tabaco en el desarrollo, con un énfasis particular en la comprensión de los efectos psicológicos y cerebrales del consumo de tabaco durante la adolescencia, tanto a corto como a largo plazo. Se considerarán de manera detallada los avances investigativos sobre la psicobiología de la adolescencia y sus riesgos en las adicciones desde los aspectos:

conductual, cognitivo, reactividad al estrés y psicobiología. Sobre esta base, se revisará la investigación sobre la psicobiología de la adolescencia y la evidencia de vulnerabilidad a la adicción durante esta etapa. Al final, se abordarán los efectos del tabaco en el cerebro y conducta durante el desarrollo adolescente y vida posterior, ya que se ha encontrado evidencia relacionada con alteraciones cerebrales crónicas en los sistemas colinérgicos y regiones cerebrales asociadas con la dependencia de la nicotina. Se espera que la revisión y divulgación de esta información en el idioma español sea de valor para la comprensión de los problemas de vulnerabilidad y predisposiciones a la adicción al tabaco en el contexto de Latinoamérica.

*Palabras clave:* tabaco; nicotina; adolescencia; adicción; psicobiología; modelos animales

## Abstract

Tobacco use and its harmful health-related problems have become one of the largest modern preventable public health issues. Current research strongly suggests that smoking during adolescence enhances addictive smoking behaviors during life, which can be related to adolescence as a critical ontogenetic period characterized by behaviors that can increase the probability of risk-related behaviors such as sensation and novelty seeking. Adolescent development is also a period of maturation of frontal and subcortical neural systems, brain changes that underlie higher impulsivity tendencies to promote adequate learning and adaptations necessary to succeed the novel challenges of the adult life, but those changes also enhance vulnerabilities to the addictive effects of drugs. Consistent with this, tobacco use affects brain development processes which underlie long-term psychobiological alterations and the enhanced risks for tobacco addiction during adult life. Thus, the present review describes current psychobiological approaches to understand general addiction processes and tobacco addiction, highlighting the behavioral and neural short-term effects of tobacco use during adolescence and its long-term effects during adulthood. Current research has advanced on four aspects for the understanding of both the psychobiology of adolescent development and the effects of drugs of abuse during this time. The first aspect is behavioral, as adolescence is related to important changes on motivational and emotional behaviors such as sensation seeking. Other important behavioral changes are social approach, a higher variety of opportunity for personal choices, and development of personal independence. Research on a second aspect has focused on cognition. A review of research is presented showing enhanced abilities during adolescence development for reading, abstract and logical thinking, and novel problem solving. Stress reactivity is the third

aspect of reviewed psychobiological mechanisms. The stress biological system undergoes important changes during adolescence, including changes on stress-related hormones and neural architecture. An important issue is that exposure to early and/or chronic stressful circumstances during adolescence could be related to higher risk to the start and maintenance of addiction states, as suggested by research assessing the disruptive effects of stress on psychobiological homeostatic processes needed to maintain stable biological and emotional regulation. The fourth aspect is psychobiology. In this section research is reviewed related to the development of monoaminergic brain circuits underlying motivation, novelty-seeking, impulsivity, and addiction processes. Using as model the previous review integration, the effects of nicotine are discussed, the essential addictive component of tobacco, on the neurochemical systems underlying tobacco addiction. Following this, important research is introduced that describes psychobiological changes during adolescence and evidence of vulnerability to addiction during this life stage. Then, current research on both short-term and long-term effects of tobacco or nicotine administration during adolescence on the brain, behavior, and cognition is introduced. The current research advances and discussions on the psychobiology of addictions in general, and tobacco addiction in particular, have been possible to a large extent from the use of animal models and preclinical research, since animal models have become crucial to identify learning, motivational, emotional, and cognitive mechanisms that underlie addictive processes, and making possible to perform experimental procedures to discover the functioning and participation of biological components. One example of such components is the cholinergic system, which is activated by nicotine and is part of the neurochemical machinery on different brain areas important for both tobacco addiction and adolescence development such as the dorsal striatum, amygdala, ventral tegmental

area, nucleus accumbens, prefrontal cortex, and hippocampus. The present review and research divulgation written in Spanish are expected to clarify modern research on addiction and encourage current scientific education on the vulnerabilities and predispositions for tobacco abuse in Latin-American countries.

*Keywords:* tobacco; nicotine; adolescence; addiction; psychobiology; animal models

## Introducción

El aumento en el riesgo de uso de sustancias adictivas por adolescentes está relacionado con una compleja y multinivel red de factores de riesgo, entre ellos sociales y culturales, familiares, psicológicos y biológicos (Spooner, 1999). Dos factores de riesgo de importancia son el uso temprano de drogas y las predisposiciones biológicas que, cuando llevan al abuso de drogas durante la adolescencia, aumenta la probabilidad de desarrollar adicciones en la adultez (Jordan y Andersen, 2017), que puede alcanzar una tasa de prevalencia de uso de sustancias de por vida del 34 % (Substance Abuse and Mental Health Services Administration [SAMHSA], 2015). En particular, el uso de tabaco tiende a iniciarse en la adolescencia. Aproximadamente, el 80-90 % de los fumadores adultos inician el consumo de tabaco antes de los 18 años, por lo que la adolescencia es la edad más común de inicio (SAMHSA, 2011; Lynch y Bonnie, 1994). Esto es preocupante porque cuando el inicio de consumo se da antes de los 13 años la probabilidad de dejar de fumar disminuye significativamente (Breslau y Peterson, 1996). El estudio de Chassin et al. (1990) apoya esta idea, al reportar que 67 % de los alumnos que comenzaron a fumar en sexto grado se convirtieron en fumadores regulares, en comparación con los alumnos que comenzaron a fumar en onceavo grado, quienes solo alcanzaron el 46 %. Adicionalmente, el consumo de sustancias como la nicotina puede ocasionar efectos negativos en aspectos cognitivos (Jacobsen

et al., 2005; Counotte et al., 2009), en salud física (Arday et al., 1995; Goriounova y Mansvelter, 2012) y emocional (Iñiguez et al., 2009). Por otra parte, los problemas de adicción al tabaco parecen ser más agudos en países denominados “en vía de desarrollo” (World Health Organization, 2002). Por ejemplo, en Colombia se estima que alrededor del 42.1 % de la población ha fumado cigarrillo alguna vez en su vida. Paralelo a esto, se han reportado altas prevalencias de consumo en adolescentes (e. g., Ministerio de Justicia y Ministerio de Salud, 2013; Martínez-Torres y Peñuela-Epalza, 2017).

Durante las últimas décadas se han logrado avances investigativos importantes para la comprensión de las predisposiciones biológicas y comportamentales durante la adolescencia relacionadas con el uso temprano y la adicción al tabaco. Literatura previa ha revisado aspectos psicobiológicos de la adolescencia y la adicción al tabaco, así como algunos de los efectos a largo plazo de la nicotina y el fumar (Yuan et al., 2015; Lydon et al., 2014). No obstante, se han logrado avances investigativos adicionales en los últimos años, lo que hace posible ahora discutir, de manera específica, los efectos de la nicotina a corto y largo plazo para aspectos biológicos y psicológicos particulares, que incluyen una investigación en reactividad al estrés y estado de ánimo. De manera adicional, no parecen existir revisiones en español para la amplia comunidad hispana de profesionales de la salud que pueden no estar familiarizados con las bases científicas y los avances modernos relacionados con terapias psicosociales (Mustaca, 2015), y que pueden tener dificultad para acceder o leer la literatura científica en inglés. De esta forma, la presente revisión narrativa (Grant y Booth, 2009) tiene como objetivo general presentar la descripción de las predisposiciones biológicas y comportamentales durante la adolescencia relacionadas con el uso temprano y adicción al tabaco. De acuerdo con el objetivo propuesto, se comenzará examinando las bases psicobiológicas de los riesgos y efectos,

tanto a corto como a largo plazo, del consumo de tabaco durante la adolescencia. Para ello, se describirán aspectos de la psicobiología de la adolescencia que se asocian con la vulnerabilidad a la adicción durante esta etapa, para luego discutir los efectos del tabaco durante el desarrollo en el sistema nervioso y aspectos conductuales, así como algunos efectos subsecuentes durante la adultez. Finalmente, se hará una breve conexión con investigación psicobiológica moderna en etapas del desarrollo temprano que, en el futuro, ampliarán el conocimiento sobre predisposiciones biológicas al consumo de tabaco.

### **Psicobiología de la adolescencia y vulnerabilidad a la adicción**

La adolescencia se define, principalmente, por la maduración de las características sexuales secundarias y la emergencia de comportamientos psicológicos y sociales similares a los de los adultos. Su duración varía y depende de las exigencias que existan en el entorno y de factores biológicos subyacentes (Steinberg, 2005). En seres humanos, se señala que oscila entre los 11 y los 18 años, o incluso hasta los 25 años (Berk, 2014; Casey y Jones, 2010). En otros mamíferos, como las ratas, este período se determina mediante los días posnatales (28-48) y el peso (125-285 gramos) (McCutcheon et al., 2012). La investigación psicobiológica sobre la adolescencia y las adicciones ha utilizado modelos animales como una importante herramienta para la comprensión de los mecanismos psicobiológicos generales y asociados a las adicciones, así como por su valor traslacional (Kuhn et

al., 2019; Lynch et al., 2010; Spanagel, 2017). El complejo conjunto de cambios psicobiológicos durante la adolescencia puede comprenderse como un efecto de adaptaciones biológicas que ayudan a responder, de manera más rápida, a estímulos novedosos en comparación con estímulos familiares repetitivos, a conductas de búsqueda orientadas a nuevas sensaciones y a aquellas consideradas temerarias y de riesgo, rasgos que pudieron ser ventajosos para los humanos primitivos al promover la exploración del medio ambiente, la reproducción y la adquisición de recursos (Blakemore y Choudhury, 2006; Gluckman y Hanson, 2006). No obstante, estos cambios comportamentales seleccionados evolutivamente pueden convertirse en factores de vulnerabilidad para las adicciones, ya que en ambientes actuales estas adaptaciones pueden haber resultado en mayor motivación para una búsqueda constante de situaciones nuevas, situaciones de riesgo y la búsqueda de nuevas experiencias probablemente nocivas como el consumo de sustancias, lo que a su vez aumenta la probabilidad de consumirlas y, posteriormente, presentar conductas de adicción (Jordan y Andersen, 2017). Los cambios psicobiológicos durante la adolescencia se han investigado teniendo en cuenta varios aspectos como el conductual, cognitivo, modulación del estrés y neuroquímico (Blakemore y Choudhury, 2006). A continuación, se describirán investigaciones en cada uno de estos aspectos en los que se hizo hincapié en potenciales riesgos psicobiológicos. Esta información, así como los cambios en el desarrollo más generales, se puede observar en la Tabla 1.

**Tabla 1.**

*Lista de consulta general de cambios que resultan durante la adolescencia en los distintos aspectos y referencias de importancia*

Aspecto	Algunos cambios y riesgos	Referencias
Conductual	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Búsqueda de sensaciones nuevas, de conductas temerarias y de riesgo (aumenta experimentación con drogas para regular el estado anímico).</li> <li>• Mayor libertad de comportamientos y oportunidad de elegir sus actividades y acciones.</li> <li>• Incapacidad para sopesar los riesgos con precisión y tomar decisiones acertadas.</li> </ul>	<p>(Adams y Berzonsky, 2008; Hardin y Ernst, 2009; Maturana, 2011; Wills et al., 1994; Wittchen et al., 1998)</p>
Cognitivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aparición del pensamiento abstracto y lógico.</li> <li>• Capacidad de ver desde diferentes perspectivas las situaciones.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecimiento de creencias.</li> </ul> </li> <li>• Formulación de hipótesis que ayudan a habilidades como la toma de decisiones.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en la velocidad de procesamiento, la inhibición de la respuesta y la memoria de trabajo.</li> </ul> </li> </ul>	<p>(Adams y Berzonsky, 2008; Evans et al., 2002; Hatcher et al., 1990; Luna et al., 2004).</p>
Reactividad al estrés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se duplican los niveles de la hormona adrenocorticotrópica y la corticosterona en la presencia de un estresor en comparación con la adultez.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta al estrés agudo significativamente prolongada en comparación con los adultos.</li> </ul> </li> <li>• El estrés crónico reduce la plasticidad en el hipocampo y la corteza prefrontal e incrementa la plasticidad en la amígdala.</li> <li>• El estrés decreta los marcadores de plasticidad neuronal (neurogénesis y conectividad sináptica).</li> </ul>	<p>(Eiland et al., 2012; Gunnar, et al., 2009; Isgor, Kabbaj, Akil, y Watson, 2004; McCormick et al., 2010; Romeo, 2010; Romeo et al., 2006).</p>

Aspecto	Algunos cambios y riesgos	Referencias
Psicobiológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo neurológico en regiones del cerebro asociadas con la motivación, la impulsividad y la adicción y los sistemas monoaminérgicos cortical frontal y subcortical.</li> <li>• Reorganización sináptica, corteza prefrontal y parietal en desarrollo continuo durante la adolescencia.</li> <li>• Pérdida del volumen total de materia gris por desarrollo, alcanzando un pico en el lóbulo frontal durante la preadolescencia.</li> <li>• Maduración del sistema de dopamina mesocorticolímbica. Receptores dopaminérgicos que median la saliencia motivacional de las sustancias.</li> <li>• Aumento de actividad en el eje hipotalámico pituitario adrenal lo que aumenta y los niveles basales de cortisol.</li> </ul>	(Blakemore y Choudhury, 2006; Brenhouse, et al., 2008; Buchanan, Eccles y Becker, 1992; Casey y Jones, 2010; Chambers, y Potenza, 2003; Counotte et al., 2011; Dahl, 2004; Dwyer et al., 2009; Gogtay et al., 2004; Gunnar, et al., 2009; Huttenlocher, 1979; Legro et al., 2003; Steinberg, 2005)

### Aspecto conductual

Los cambios conductuales importantes durante la adolescencia son de carácter motivacional dirigidos a la búsqueda de sensaciones, la reorientación social, y a un cambio del comportamiento autodirigido y dirigido hacia otros, que demuestran una atracción natural más fuerte hacia los contextos románticos y de pares, para así mantener relaciones estables y cercanas (Crone y Dahl, 2012). De manera interesante, se ha reportado que puede existir influencia de conductas de toma de alcohol de pares cercanos sobre las propias conductas de consumo de adolescentes (Pilatti et al., 2020). Además, hay diferencias individuales en estos cambios y varían según el contexto social y las diferencias individuales en cuanto al temperamento y la personalidad (Forbes y Dahl, 2010). Por otro lado, se ha estudiado la relación entre la pubertad y la búsqueda de sensaciones. El estudio de Martin et al. (2002) reporta cómo la búsqueda de sensaciones fue relacionada con la maduración de la pubertad. Según este estudio los niños y las niñas que reportaron uso de nicotina, alcohol y marihuana tuvieron mayores puntajes en una prueba de búsqueda de sensaciones; además

la búsqueda de sensaciones fue asociada positivamente con el desarrollo de la pubertad. Finalmente, la adolescencia está relacionada con mayores posibilidades de tomar elecciones y un aumento en la autonomía, factores con los que no se contaba durante la infancia (Adams y Berzonsky, 2008).

### Aspecto cognitivo

Durante la adolescencia se presentan cambios cualitativos y/o cuantitativos en las habilidades cognitivas con las que ya cuenta el adolescente, que mejoran su capacidad en lectura, y permite la aparición del pensamiento abstracto y lógico y la capacidad de derivar respuestas a partir de él (Evans et al., 2002; Hatcher et al., 1990). Estos cambios promueven el desarrollo de capacidades para ampliar las perspectivas en las situaciones, establecer creencias y formular hipótesis (Adams y Berzonsky, 2008). El desarrollo psicológico y contextual puede suplir la necesidad de reafirmación de la identidad ante sí mismos y ante otros, al presentar conductas que son asociadas con la juventud, como la asistencia a fiestas y el consumo de sustancias potencialmente adictivas con sus pares, que

tienen como objetivo la búsqueda de novedades y nuevas experiencias (Arbex, 2002; Chambers y Potenza, 2003).

### **Aspecto de reactividad al estrés**

Durante la pubertad se presentan cambios relevantes en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA), el cual está asociado con la reactividad al estrés (Tsigos y Chrousos, 2002). El desarrollo del eje HPA resulta en respuestas hormonales aumentadas, inducidas por el estrés y que involucran incrementos en los niveles basales de cortisol, hormona principal del eje HPA, lo cual podría llevar a vulnerabilidades y riesgos de psicopatología (Gunnar et al., 2009; Roberts y Lopez-Duran, 2018). De manera consistente, un factor de vulnerabilidad durante la adolescencia es la percepción incrementada de los eventos estresores, al darse una mayor reactividad fisiológica ante eventos que pueden llegar a causar algún tipo de malestar (Spear, 2009). De esta forma, el estrés es uno de los factores que predice el uso y abuso de alcohol, cigarrillo y otras drogas (Sinha, 2008; Schinke et al., 2016). Algunos modelos psicológicos que explican dicha vulnerabilidad consideran el uso y abuso de drogas como una estrategia para afrontar el estrés, reducir la tensión emocional, automedicarse y disminuir la angustia relacionada con la abstinencia (Schinke et al., 2016). Por otro lado, la interacción entre la percepción del estrés y la habilidad reducida en el control del deseo relacionado con los efectos reforzantes de las drogas puede aumentar de manera significativa la probabilidad de sufrir trastornos por abuso de sustancias durante el resto de la vida (Hester et al., 2010). La investigación y comprensión de las vulnerabilidades relacionadas con los mecanismos psicobiológicos de la reactividad al estrés durante la adolescencia ha ayudado a comenzar a hacer énfasis en que un aspecto clave para la prevención y el manejo de la adicción al tabaco sería la creación y desarrollo de programas de manejo de estrés, lo que ayudaría también a crear estrate-

gias alternativas al uso de nicotina. (Holliday y Gould, 2016).

### **Aspecto psicobiológico**

Durante la adolescencia, muchos cambios psicológicos están relacionados con procesos de desarrollo neurológico en las regiones del cerebro asociadas con la motivación, la novedad, la impulsividad y la adicción (Chambers y Potenza, 2003). Por ejemplo, cambios en la maduración de los sistemas monoaminérgicos cortical frontal y subcortical subyacen los cambios en la impulsividad y promueven el aprendizaje para la adaptación a los roles de adultos, pero a su vez pueden conferir una mayor vulnerabilidad a las acciones adictivas de las drogas (Casey y Jones, 2010; Chambers et al., 2003; Dahl, 2004). Otro sistema psicobiológico de importancia es el sistema límbico, que está conformado por varias estructuras (*e. g.* giro cingulado, hipocampo, amígdala, hipotálamo, núcleo accumbens, entre otras) asociadas con funciones importantes en el procesamiento emocional, la regulación del sistema autónomo, el procesamiento de la recompensa y las adicciones (Rajmohan y Mohandas, 2007). Se ha propuesto que los adolescentes son altamente vulnerables al consumo de sustancias, dado que tanto el sistema límbico como la corteza prefrontal están aún en desarrollo, lo cual impacta en los procesos de autocontrol, la toma de decisiones, la regulación emocional y aumenta la probabilidad de toma de conductas de riesgo (Arain et al., 2013). Además, durante esta etapa existen cambios relacionados con la transmisión dopaminérgica en estas áreas cerebrales, lo cual está implicado en el comportamiento de búsqueda de drogas durante la adolescencia (Wahlstrom et al., 2010). La vulnerabilidad psicobiológica a la adicción durante la adolescencia se podría explicar por una combinación de los riesgos de estos cambios neurales típicos profundizado por los efectos a largo plazo de las drogas de abuso en los sistemas de neurotransmisores y

receptores con los que se comunican (Thorpe et al., 2020).

### **Efectos del tabaco y la nicotina durante la adolescencia**

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco (Benowitz et al., 2010). Su consumo o administración durante la adolescencia produce importantes cambios en los sistemas colinérgicos y de otros neurotransmisores en regiones cerebrales asociadas con la dependencia de la nicotina. De manera paralela, la nicotina afecta variados procesos psicológicos como el aprendizaje, funciones ejecutivas y la regulación del estado del ánimo y estrés, como lo ha encontrado y clarificado la investigación reciente y que se revisará posteriormente.

### ***Sistema colinérgico y desarrollo***

Durante la adolescencia se observan cambios en el sistema colinérgico, que media los efectos psicobiológicos de la nicotina. Los efectos de la nicotina son modulados por los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR). De manera interesante, los nAChRs también cumplen la función de regular la maduración cerebral desde el período prenatal hasta la adolescencia (Dwyer et al., 2009). Cambios de particular importancia en el desarrollo de nAChR se dan en la adolescencia, durante la que se observa un patrón complejo de maduración funcional que regulando la liberación de dopamina en el cuerpo estriado ventral (Azam et al., 2007). En cuanto a la comparación de nAChR durante la adolescencia y la adultez, se ha observado en roedores una mayor expresión de  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$  nAChR en varias regiones del cerebro en adolescentes (Adriani et al., 2003; Doura et al., 2008), una mayor actividad funcional de nAChR en la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado y el tálamo durante la adolescencia en humanos (Britton et al., 2007; Kota et al., 2007), y una alta variabilidad durante el desarrollo en los niveles de unión del neurotransmisor a los nAChR (Thorpe et al., 2020).

### ***Efectos neuroquímicos de la nicotina***

La investigación con modelos animales ha demostrado cuáles son los particulares y profundos cambios que produce la nicotina en su estructura y función cuando es administrada durante la adolescencia, en los sistemas cerebrales y de neuromoduladores (Leslie, 2020). Se ha reportado que la exposición a la nicotina en la adolescencia (incluso por un período corto o de exposición intermitente) produce disminuciones en la estimulación sináptica colinérgica, que indica las alteraciones de larga duración en los sistemas colinérgicos en regiones como la corteza cerebral y el hipocampo que están asociadas con la dependencia a la nicotina (Abreu-Villaça et al., 2003). Por otra parte, el tratamiento crónico con nicotina durante la adolescencia altera la respuesta del sistema serotoninérgico a largo plazo, lo cual sugiere que la nicotina puede provocar daños de por vida en la señalización serotoninérgica (Slotkin y Seidler, 2009; Slotkin et al., 2014). Un ejemplo de la alteración en las funciones de los receptores de serotonina es la disminución de la unión del tipo de receptor de serotonina 5-HT<sub>2</sub> en las regiones terminales y fallas en la señalización de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Xu et al., 2002). Adicionalmente, se han reportado modificaciones significativamente mayores y más persistentes en la regulación positiva de nAChR y en los índices de actividad colinérgica en adolescentes, comparados con adultos, que puede llevar a un deterioro sináptico colinérgico por la presencia de nicotina consumida durante la adolescencia (Happe y Murrin, 1992; Trauth et al., 2001). Los ejemplos anteriormente mencionados sobre los cambios cerebrales y neuroquímicos subyacentes a la exposición a la nicotina durante el período adolescente pueden ser la base de riesgos inmediatos y posteriores de dependencia a la nicotina, incluso en fumadores ocasionales (Abreu-Villaça et al., 2003), así como la generación de daños neuroquímicos que pueden afectar, años después, distintas funciones cerebrales (Goriounova y Mansvelder, 2012).



## ***Nicotina y aprendizaje***

Los cambios en los procesos de plasticidad cerebral parecen ser análogos y pueden contribuir al desarrollo de la adicción, por cuanto algunos procesos de aprendizaje y los procesos adictivos comparten algunos mecanismos neuronales y cascadas de señalización celular (Kenney y Gould, 2008). La potenciación neuronal a largo plazo podría ayudar a explicar los procesos plásticos de aprendizaje y memoria (Kenney y Gould, 2008; Sigurdsson et al., 2007). Con relación a los efectos de la nicotina, se ha reportado que su exposición crónica y aguda facilita la inducción de la potenciación a largo plazo en la región CA1 del giro dentado del hipocampo y en la vía de la amígdala cortical-lateral (Fujii, Ji, Morita y Sumikawa, 1999; Huang, Kandel, y Levine, 2008). Por otro lado, se ha comprobado que la autoadministración de nicotina afecta la plasticidad en el hipocampo de manera negativa al disminuirse la expresión de células asociadas con la adición celular y neurogénesis (Abrous et al., 2002). Esta investigación sugiere que los efectos de la nicotina sobre la función del hipocampo son dobles al inducir el desarrollo de asociaciones maladaptativas que mantienen el comportamiento de búsqueda de drogas y facilitar el desarrollo de cambios duraderos en otras estructuras relacionadas con la adicción (Kenney y Gould, 2008).

Otro tipo de investigación muestra cómo la administración de nicotina perjudica los procesos de aprendizaje en tareas comportamentales. Por ejemplo, se reportó que la exposición a nicotina en adolescentes produce un deterioro en el aprendizaje de patrones seriales en ratas macho, el cual persiste hasta la edad adulta, incluso después de haber terminado la administración a ella. Este deterioro se evidencia de manera particular en que las ratas expuestas a la nicotina en la adolescencia tuvieron más dificultades que las ratas del grupo control en aprender a anticipar el punto de transición entre cambios en el patrón serial (Fountain et al., 2008; Pickens et al.,

2013). La administración de nicotina también genera afectación en el aprendizaje de claves específicas y contextuales asociadas con estímulos aversivos, tanto durante la adolescencia como potencialmente más tarde en la adultez. Portugal et al. (2012) reportaron que la administración aguda de nicotina genera un fortalecimiento en la adquisición de miedo contextual en ratones adolescentes, en comparación con el grupo control, en un paradigma pavloviano de miedo condicionado. No obstante, adultos que tuvieron experiencia con nicotina administrada durante la adolescencia tuvieron un desempeño similar a los que tuvieron los grupos control, lo cual sugiere un desarrollo de tolerancia ante el fármaco. Por otro lado, autores como Smith et al. (2006), en el mismo paradigma, observaron diferencias comportamentales dependiendo de la dosis utilizada. Se encontró que una dosis baja de nicotina aumentó significativamente las latencias de inicio de movimientos, comparado con los grupos salina y de dosis alta de nicotina, en una tarea de condicionamiento de miedo.

La dosis baja de nicotina mostró efectos significativos durante todo el procedimiento de condicionamiento de miedo y se observó que los sujetos experimentales presentaran mayores latencias en la variable de empezar movimientos, cuando se comparan con los animales del grupo control y de dosis alta de nicotina

Una evidencia adicional sobre los efectos a largo plazo de la nicotina administrada durante la adolescencia proviene de estudios de condicionamiento contextual en un paradigma de supresión de respuesta, como el de Spaeth et al. (2010), quienes encontraron que la administración crónica de nicotina durante la adolescencia tiene efectos disruptivos en la adquisición de condicionamiento contextual durante la adultez.

## ***Nicotina y cognición***

Los efectos de la nicotina en procesos cognitivos han sido abordados en diferentes

investigaciones en tareas de memoria verbal, memoria de trabajo, atención e inhibición conductual. En cuanto a los efectos a largo plazo de la nicotina, experimentos realizados con modelos animales demuestran que la exposición a la nicotina en adolescentes, pero no en el período inmediato después de la adolescencia, afecta el rendimiento cognitivo en la edad adulta que producen una disminución en el rendimiento atencional y en la capacidad de inhibición (Counotte et al., 2011). En un estudio con ratas en una tarea operante, se reportaron también los efectos de la nicotina en la inhibición conductual. Las respuestas prematuras durante este procedimiento operante se vieron aumentadas por la administración crónica de nicotina, lo que indicaría una modulación negativa del control inhibitorio (Counotte et al., 2009). Estudios con humanos también han aportado evidencia de los efectos negativos de la nicotina en procesos cognitivos. En un estudio realizado a jóvenes que llevaban fumando alrededor de 6.9 años, se reportó que el número de años durante el que se tiene el hábito de fumar está directamente relacionado con el grado de disminución atencional y cambios relacionados con la estructura de la zona prefrontal del cerebro, que indican una progresión de los efectos nocivos de la nicotina a largo plazo en humanos (Musso et al., 2007). En un trabajo adicional, se encontró que adolescentes humanos fumadores tenían problemas en la precisión del rendimiento de la memoria de trabajo y memoria verbal, los cuales fueron más severos si el inicio del hábito de fumar había comenzado en edades más tempranas. (Jacobsen et al., 2005).

### ***Efectos de la nicotina en el estado de ánimo***

Existe una creciente evidencia que indica que el consumo de tabaco o administración de nicotina durante la adolescencia afecta de manera negativa el estado de ánimo. Por ejemplo, en un estudio realizado en humanos,

se encontraron altos puntajes en una prueba del síndrome de dependencia a la nicotina que se asocian con elevaciones en el nivel de estado de ánimo negativo y mayor variabilidad entre los estados de ánimo positivo y negativo en los adolescentes (Piasecki et al., 2016). Asimismo, en otro estudio, se encontró que altos niveles de variabilidad en el estado de ánimo negativo son un factor de riesgo para la intensificación del tabaquismo, dado que los adolescentes que presentaron mayor variabilidad en el estado de ánimo tuvieron un patrón de mayor consumo de cigarrillos, a diferencia de los adolescentes con menos variabilidad que no progresaron más allá del nivel de experimentación (Weinstein et al., 2008). Además, Panday et al., (2007) reportaron que adolescentes entre los 14 y 16 años que fumaban semanalmente mostraban niveles más altos de humor depresivo y conducta de riesgo que los fumadores mensuales, lo cual es consistente con la idea de que el consumo más frecuente de nicotina genera niveles más altos de estado de ánimo negativo. Adicionalmente, Iñiguez et al. (2009) encontraron que la administración de nicotina a ratas durante la adolescencia daba como resultado un estado de ánimo semejante a la depresión en la adultez, tal como lo indican los bajos índices de sensibilidad a recompensas naturales y mayor índice de sensibilidad al estrés.

Como lo indica la investigación reciente revisada, la administración de nicotina tiene como consecuencia cambios diferenciales a nivel cerebral durante la adolescencia. Las alteraciones cerebrales asociadas con fumar durante la adolescencia podrían entonces alterar de manera crónica los sistemas colinérgicos en las regiones cerebrales asociadas con la dependencia de la nicotina, lo que a su vez sería consistente con la menor necesidad de fumar, en términos de cantidad y frecuencia, para generar conductas adictivas durante la adolescencia (Abreu-Villaça et al., 2003). Este conjunto de vulnerabilidades asociadas con la edad es relevante para la comprensión de los riesgos del consumo de tabaco durante la

adolescencia. El pasado evolutivo y las características de desarrollo del cerebro hacen que la adolescencia sea un período crítico en el que la exposición a fármacos, como la nicotina, produzcan efectos profundos y a largo plazo en el individuo. Por ejemplo, se ha reportado que fumadores de inicio temprano son significativamente más propensos a fumar más durante la adultez y por períodos más largos en comparación con los fumadores de inicio tardío. A su vez el inicio temprano de fumar (< 13 años) se asocia significativamente con un consumo de alcohol más excesivo y trastornos de consumo de alcohol más graves en relación con los fumadores de inicio tardío (> 14 años) y no fumadores (Grant, 1998).

### Comentario final

Fumar produce efectos negativos para la salud que han sido ampliamente estudiados y demostrados. De manera notable, la investigación moderna hace que sea, cada vez más claro, que los efectos de fumar son más profundos y de largo plazo cuando el consumo de tabaco se inicia desde la adolescencia, ya que ocurren cambios fundamentales en el diseño del cerebro que resultan en una mayor probabilidad de adicción al tabaco y efectos negativos en una variedad de procesos psicológicos. Desde luego, es necesaria más investigación y la replicación y determinación precisa del alcance y los detalles asociados con la psicobiología de la vulnerabilidad a la adicción al tabaco y sus predisposiciones biológicas. Por último, además de la realizada en adolescentes, existe un conjunto de investigaciones que ayudan a profundizar en el conocimiento sobre la vulnerabilidad y predisposiciones en etapas del desarrollo prenatal y durante la niñez, así como potenciales mecanismos genéticos y epigenéticos asociados (e. g., Leslie, 2020; Volkow, 2011).

### Referencias

Abreu-Villaça, Y., Seidler, F., Qiao, D., Tate, C.,

- Cousins, M., Thillai, I. y Slotkin, T. (2003). Short-term adolescent nicotine exposure has immediate and persistent effects on cholinergic systems: Critical periods, patterns of exposure, dose thresholds. *Neuropsychopharmacology*, 28(11), 1935-1949. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300221>
- Abrous, D. N., Adriani, W., Montaron, M. F., Arousseau, C., Rougon, G., Le Moal, M. y Piazza, P. V. (2002). Nicotine self-administration impairs hippocampal plasticity. *Journal of Neuroscience*, 22(9), 3656-3662. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-09-03656.2002>
- Adams, G. y Berzonsky, M. (Eds.). (2008). *Blackwell handbook of adolescence* (8). John Wiley y Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470756607>
- Adriani, W., Spijker, S., Deroche-Gamonet, V., Laviola, G., Le Moal, M., Smit, A. B. y Piazza, P. V. (2003). Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during periadolescence in rats. *Journal of Neuroscience*, 23(11), 4712-4716. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-11-04712.2003>
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R. y Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449-461. <https://doi.org/10.2147/ndt.S39776>
- Arbex, C. (2002). *Guía de intervención: menores y consumos de drogas*. Asociación de Técnicos para el Desarrollo de Programas Sociales. [https://www.observatoriodelainfancia.es/oia/esp/documentos\\_ficha.aspx?id=504](https://www.observatoriodelainfancia.es/oia/esp/documentos_ficha.aspx?id=504)
- Arday, D., Giovino, G., Schulman, J., Nelson, D., Mowery, P. y Samet, J. (1995). Cigarette smoking and self-reported health problems among US high school seniors, 1982-1989. *American Journal of Health Promotion*, 10(2), 111-116. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-10.2.111>
- Azam, L., Chen, Y. y Leslie, F. (2007). Developmental regulation of nicotinic acetylcholine receptors within midbrain dopamine neurons. *Neuroscience*, 144(4), 1347-1360. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.011>
- Benowitz, N., Hukkanen, J. y Jacob, P. (2010). Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and

- Biomarkers. *Nicotine Psychopharmacology*, 192, 29-60. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_2)
- Berk, L. (2014). *Exploring lifespan development*. Boston, MA: Allyn y Bacon.
- Blakemore, S. y Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: Implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3-4), 296-312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Brenhouse, H., Sonntag, K. y Andersen, S. (2008). Transient D1 dopamine receptor expression on prefrontal cortex projection neurons: Relationship to enhanced motivational salience of drug cues in adolescence. *Journal of Neuroscience*, 28(10), 2375-2382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5064-07.2008>
- Breslau, N. y Peterson, E. (1996). Smoking cessation in young adults: Age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. *American Journal of Public Health*, 86, 214-220. <https://doi.org/10.2105/ajph.86.2.214>
- Britton, A., Vann, R. y Robinson, S. (2007). Perinatal nicotine exposure eliminates peak in nicotinic acetylcholine receptor response in adolescent rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 320(2), 871-876. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.112730>
- Buchanan, C., Eccles, J. y Becker, J. (1992). Are adolescents the victims of raging hormones? Evidence for activational effects of hormones on moods and behavior at adolescence. *Psychological Bulletin*, 111(1), 62-107. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.111.1.62>
- Casey, B. y Jones, R. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189-1201. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>
- Chambers, R., Taylor, J. y Potenza, M. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041-1052. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- Chambers, R. y Potenza, M. (2003). Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *Journal of Gambling Studies*, 19(1), 53-84. <https://doi.org/10.1023/A:1021275130071>
- Chassin, L., Presson, C., Sherman, S. y Edwards, D. (1990). The natural history of cigarette smoking: Predicting young-adult smoking outcomes from adolescent smoking patterns. *Health Psychology*, 9(6), 701-716. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.9.6.701>
- Counotte, D., Goriounova, N., Li, K., Loos, M., van der Schors, R., Schetters, D., Schoffelmeier, A., Smit, A., Mansvelter, H., Pattis, T. y Spijker, S. (2011). Lasting synaptic changes underlie attention deficits caused by nicotine exposure during adolescence. *Nature Neuroscience*, 14(4), 417-419. <https://doi.org/10.1038/nn.2770>
- Counotte, D., Spijker, S., Van de Burgwal, L., Hogenboom, F., Schoffelmeier, A., De Vries, T., Smit, A. y Pattij, T. (2009). Long-lasting cognitive deficits resulting from adolescent nicotine exposure in rats. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 299-306. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.96>
- Crone, E. A. y Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 636-650. <https://doi.org/10.1038/nrn3313>
- Dahl, R. (2004). Adolescent brain development: A period of vulnerabilities and opportunities. Keynote address. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 1-22. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.001>
- Doura, M., Gold, A., Keller, A. y Perry, D. (2008). Adult and periadolescent rats differ in expression of nicotinic cholinergic receptor subtypes and in the response of these subtypes to chronic nicotine exposure. *Brain Research*, 1215, 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.056>
- Dwyer, J., McQuown, S. y Leslie, F. (2009). The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacology y Therapeutics*, 122(2), 125-139. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.02.003>
- Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M. N., Manley, J. y

- McEwen, B. S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
- Evans, J., Floyd, R., McGrew, K. y Leforgee, M. (2002). The relations between measures of Cattell-Horn-Carroll (CHC) cognitive abilities and reading achievement during childhood and adolescence. *School Psychology Review*, 31(2), 246-262. <https://doi.org/10.1080/02796015.2002.12086154>
- Forbes, E. E. y Dahl, R. E. (2010). Pubertal development and behavior: Hormonal activation of social and motivational tendencies. *Brain and Cognition*, 72(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.007>
- Fountain, S., Rowan, J., Kelley, B., Willey, A. y Nolley, E. (2008). Adolescent exposure to nicotine impairs adult serial pattern learning in rats. *Experimental Brain Research*, 187(4), 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1346-4>
- Fujii, S., Ji, Z., Morita, N. y Sumikawa, K. (1999). Acute and chronic nicotine exposure differentially facilitate the induction of LTP. *Brain research*, 846(1), 137-143. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01982-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01982-4)
- Gluckman, P. y Hanson, M. (2006). Evolution, development, and timing of puberty. *Trends in Endocrinology y Metabolism*, 17(1), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.11.006>
- Gogtay, N., Giedd, J., Lusk, L., Hayashi, K., Greenstein, D., Vaituzis, A., Nugent, T., Herman, D., Clasen, L., Toga, A., Rapoport, J. y Thompson, P. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 8174-8179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goriounova, N. y Mansvelder, H. (2012). Nicotine exposure during adolescence alters the rules for prefrontal cortical synaptic plasticity during adulthood. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 4(3), 1-9. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2012.00003>
- Grant, B. (1998). Age at smoking onset and its association with alcohol consumption and DSM-IV alcohol abuse and dependence: Results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Journal of Substance Abuse*, 10(1), 59-73. [https://doi.org/10.1016/s0899-3289\(99\)80141-2](https://doi.org/10.1016/s0899-3289(99)80141-2)
- Grant, M. J. y Booth, A. (2009). A typology of reviews: An analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health information & libraries journal*, 26(2), 91-108.
- Gunnar, M. R., Wewerka, S., Frenn, K., Long, J. D. y Griggs, C. (2009). Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: Normative changes and associations with puberty. *Development and psychopathology*, 21(1), 69-85. <https://doi.org/10.1017/S0954579409000054>
- Happe, H. y Murrin, L. (1992). High-affinity choline transport regulation by drug administration during postnatal development. *Journal of Neurochemistry*, 58(6), 2053-2059. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb10946.x>
- Hardin, M. y Ernst, M. (2009). Functional brain imaging of development-related risk and vulnerability for substance use in adolescents. *Journal of Addiction Medicine*, 3(2), 47-54. <https://doi.org/10.1097/adm.0b013e31819ca788>
- Hatcher, R., Hatcher, S., Berlin, M., Okla, K. y Richards, J. (1990). Psychological mindedness and abstract reasoning in late childhood and adolescence: An exploration using new instruments. *Journal of Youth and Adolescence*, 19(4), 307-326. <https://doi.org/10.1007/bf01537075>
- Hester, R., Lubman, D. y Yücel, M. (2010). The role of executive control in human drug addiction. In *Behavioral Neuroscience of Drug Addiction* (pp. 301-318). Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2009\\_28](https://doi.org/10.1007/7854_2009_28)
- Holliday, E. y Gould, T. J. (2016). Nicotine, adolescence, and stress: A review of how stress can modulate the negative consequences of adolescent nicotine abuse. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 173-184. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.003>
- Huang, Y. Y., Kandel, E. R. y Levine, A. (2008).

- Chronic nicotine exposure induces a long-lasting and pathway-specific facilitation of LTP in the amygdala. *Learning & memory*, 15(8), 603-610. <https://doi.org/10.1101/lm.975308>
- Huttenlocher, P. (1979). Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163(2), 195-205. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
- Íñiguez, S., Warren, B., Parise, E., Alcantara, L., Schuh, B., Maffeo, M., Manojlovic, Z. y Bolaños-Guzmán, C. (2009). Nicotine exposure during adolescence induces a depression-like state in adulthood. *Neuropsychopharmacology*, 34(6), 1609-1624. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.220>
- Isgor, C., Kabbaj, M., Akil, H. y Watson, S. J. (2004). Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal-juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats. *Hippocampus*, 14(5), 636-48. <https://doi.org/10.1002/hipo.10207>
- Jacobsen, L., Krystal, J., Mencl, W., Westerveld, M., Frost, S. y Pugh, K. (2005). Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biological Psychiatry*, 57(1), 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.022>
- Jordan, C. y Andersen, S. (2017). Sensitive periods of substance abuse: Early risk for the transition to dependence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 25, 29-44. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.10.004>
- Kenney, J. W. y Gould, T. J. (2008). Modulation of hippocampus-dependent learning and synaptic plasticity by nicotine. *Molecular neurobiology*, 38, 101-121. <https://doi.org/10.1007/s12035-008-8037-9>
- Kota, D., Martin, B. R., Robinson, S. E. y Damaj, M. I. (2007). Nicotine dependence and reward differ between adolescent and adult male mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 322(1), 399-407. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.121616>
- Kuhn, B. N., Kalivas, P. W. y Bobadilla, A. C. (2019). Understanding Addiction Using Animal Models. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 262. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00262>
- Legro R. S., Lin H. M., Demers L. M. y Lloyd T. (2003). Urinary free cortisol increases in adolescent Caucasian females during perimenarche. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 215-219. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020256>
- Leslie, F. M. (2020). Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 197, 173010. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2020.173010>
- Luna, B., Garver, K., Urban, T. A., Lazar, N. A. y Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Development*, 75, 1357-1372. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x>
- Lydon, D. M. et al. (2014). Adolescent brain maturation and smoking: What we know and where we're headed. *Neuroscience & Behavioral Reviews*, 45, 323-342. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.003>
- Lynch, B. y Bonnie, R. (Eds.). (1994). *Growing up tobacco free: Preventing nicotine addiction in children and youths*. Washington: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/4757>
- Lynch, W., Nicholson, K., Dance, M., Morgan, R. y Foley, P. (2010). Animal models of substance abuse and addiction: implications for science, animal welfare, and society. *Comparative Medicine*, 60(3), 177-188. <https://europepmc.org/article/med/20579432>
- Martin, C. A., Kelly, T. H., Rayens, M. K., Brogli, B. R., Brenzel, A., Smith, W. J. y Omar, H. A. (2002). Sensation seeking, puberty, and nicotine, alcohol, and marijuana use in adolescence. *Journal of the American Academy of Child y Adolescent Psychiatry*, 41(12), 1495–1502. <https://doi.org/10.1097/00004583-200212000-00022>
- Martínez-Torres, J. y Peñuela-Epalza, M. (2017). Prevalencia y factores asociados al consumo de cigarrillo tradicional, en adolescentes escolarizados. *Revista Médica de Chile*, 145(3), 309-318. <https://doi.org/10.4067/s0034->

- 98872017000300004
- Maturana, A. (2011). Consumo de alcohol y drogas en adolescentes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22(1), 98-109. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(11\)70397-2](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(11)70397-2)
- McCormick, C. M., Mathews, I. Z., Thomas, C. y Waters, P. (2010). Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models. *Brain and Cognition*, 72(1), 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.003>
- McCutcheon, J., Conrad, K., Carr, S., Ford, K., McGehee, D. y Marinelli, M. (2012). Dopamine neurons in the ventral tegmental area fire faster in adolescent rats than in adults. *Journal of Neurophysiology*, 108(6), 1620-1630. <https://doi.org/10.1152/jn.00077.2012>
- Ministerio de Justicia y Ministerio de Salud. (2013). Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf)
- Musso, F., Bettermann, F., Vucurevic, G., Stoeter, P., Konrad, A. y Winterer, G. (2007). Smoking impacts on prefrontal attentional network function in young adult brains. *Psychopharmacology*, 191(1), 159-169. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0499-8>
- Mustaca, A. E. (2015). Terapias con apoyo empírico. Relaciones con la ciencia básica. *Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*, 7, 81-87. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5114120.pdf>
- Panday, S., Reddy, P., Ruitter, R., Bergström, E. y Vries, H. (2007). Nicotine dependence and withdrawal symptoms among occasional smokers. *Journal of Adolescent Health*, 40(2), 144-150. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.09.001>
- Piasecki, T., Hedeker, D., Dierjer, L. y Mermelstein, R. (2016). Progression of nicotine dependence, mood level, and mood variability in adolescent smokers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 30(4), 484-493. <https://doi.org/10.1037/adb0000165>
- Pickens, L., Rowan, J., Bevins, R. y Fountain, S. (2013). Sex differences in adult cognitive deficits after adolescent nicotine exposure in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 38, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.05.001>
- Pilatti, A., Caneto, F., Echavarría, M. F. C., Verde, M. P. y Pautassi, R. M. (2020). Tomar alcohol antes de salir: la previa en adolescentes argentinos y su relación con normas sociales y motivos de previa. *Interdisciplinaria*, 38(1), 45-51. <https://doi.org/10.16888/interd.2021.38.1.2>
- Portugal, G., Wilkinson, D., Turner, J., Blendy, J. y Gould, T. (2012). Developmental effects of acute, chronic, and withdrawal from chronic nicotine on fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(4), 482-494. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.04.003>
- Rajmohan, V. y Mohandas, E. (2007). The limbic system. *Indian Journal of Psychiatry*, 49(2), 132-139. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.33264>
- Roberts, A. G. y López-Durán, N. (2018). Developmental Influences on Stress Response Systems: Implications for Psychopathology Vulnerability in Adolescence. *Comprehensive Psychiatry*, 88, 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.008>
- Romeo, R. D. (2010). Adolescence: A central event in shaping stress reactivity. *Developmental Psychobiology*, 52, 244-253. <https://doi.org/10.1002/dev.20437>
- Romeo, R. D., Bellani, R., Karatsoreos, I. N., Chhua, N., Vernov, M., Conrad, C. D. y McEwen, B. S. (2006). Stress History and Pubertal Development Interact to Shape Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Plasticity. *Endocrinology*, 147(4), 1664-1674. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1432>
- Schinke, S., Schwinn, T., Hopkins, J. y Wahlstrom, L. (2016). Drug abuse risk and protective factors among Hispanic adolescents. *Preventive Medicine Reports*, 3, 185-188. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.01.012>
- Sinha, R. (2008). Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 105-130. <https://doi.org/10.1196/annals.1441.030>
- Sigurdsson, T., Doyère, V., Cain, C. K. y LeDoux,

- J. E. (2007). Long-term potentiation in the amygdala: A cellular mechanism of fear learning and memory. *Neuropharmacology*, 52, 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.06.022>
- Slotkin, T., Card, J. y Seidler, F. (2014). Nicotine administration in adolescence reprograms the subsequent response to nicotine treatment and withdrawal in adulthood: sex-selective effects on cerebrocortical serotonergic function. *Brain Research Bulletin*, 102, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.01.004>
- Slotkin, T. y Seidler, F. (2009). Nicotine exposure in adolescence alters the response of serotonin systems to nicotine administered subsequently in adulthood. *Developmental Neuroscience*, 31, 58-70. <https://doi.org/10.1159/000207494>
- Smith, L., McDonald, C., Bergstrom, H., Briemaier, J., Eppolito, A., Wheeler, T., Falco, A. y Smith, R. (2006). Long-term changes in fear conditioning and anxiety-like behavior following nicotine exposure in adult versus adolescent rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85(1), 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.07.014>
- Spaeth, A., Barnet, R., Hunt, P. y Burk, J. (2010). Adolescent nicotine exposure disrupts context conditioning in adulthood in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(4), 501-506. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.07.011>
- Spanagel R. (2017). Animal models of addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 247-258. <https://doi.org/10.31887/dcms.2017.19.3/rspanagel>
- Spear, L. (2009). Heightened stress responsivity and emotional reactivity during pubertal maturation: Implications for psychopathology. *Development and Psychopathology*, 21(1), 87-97. <https://doi.org/10.1017/s0954579409000066>
- Spooner, C. (1999). Causes and correlates of adolescent drug abuse and implications for treatment. *Drug and Alcohol Review*, 18(4), 453-475. <https://doi.org/10.1080/09595239996329>
- Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.005>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2011). *National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings*. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUHmhfr2011/NSDUHmhfr2011.pdf>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2015). *National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables*. [https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.pdf](https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015/NSDUH-DetTabs-2015.pdf)
- Thorpe, H. H., Hamidullah, S., Jenkins, B. W. y Khokhar, J. Y. (2020). Adolescent neurodevelopment and substance use: Receptor expression and behavioral consequences. *Pharmacology y Therapeutics*, 206, 107431. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107431>
- Trauth, J. A., Seidler, F. J., Ali, S. F. y Slotkin, T. A. (2001). Adolescent nicotine exposure produces immediate and long-term changes in CNS noradrenergic and dopaminergic function. *Brain Research*, 892(2), 269-280. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)03227-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)03227-3)
- Tsigos, C. y Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 865-871. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00429-4)
- Volkow, N. D. (2011). Epigenetics of nicotine: Another nail in the coughing. *Science Translational Medicine*, 3(107), 43-107. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003278>
- Wahlstrom, D., Collins, P., White, T. y Luciana, M. (2010). Developmental changes in dopamine neurotransmission in adolescence: behavioral implications and issues in assessment. *Brain and cognition*, 72(1), 146-159. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.013>
- Weinstein, S., Mermelstein, R., Shiffman, S. y Flay, B. (2008). Mood variability and cigarette smoking escalation among adolescents. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(4), 504-513. <https://doi.org/10.1037/0893-164x.22.4.504>
- Wills, T., Vaccaro, D. y McNamara, G. (1994).



- Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory. *Journal of Substance Abuse*, 6(1), 1-20. [https://doi.org/10.1016/s0899-3289\(94\)90039-6](https://doi.org/10.1016/s0899-3289(94)90039-6)
- Wittchen, H., Nelson, C. y Lachner, G. (1998). Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults. *Psychological Medicine*, 28(1), 109-126. <https://doi.org/10.1017/s0033291797005928>
- World Health Organization (2002). *The world health report 2002 - Reducing Risk, Promoting Healthy Life*. Geneva. [http://www.who.int/whr/2002/en/whr02\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf?ua=1)
- Xu, Z., Seidler, F., Cousins, M., Slikker, W. y Slotkin, T. (2002). Adolescent nicotine administration alters serotonin receptors and cell signaling mediated through adenylyl cyclase. *Brain Research*, 951, 280-292. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03174-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03174-8)
- Yuan, M. et al. (2015). Nicotine and the adolescent brain. *The Journal of Physiology*, 593, 3397-3412. <https://doi.org/10.1113/JP270492>

Recibido: 21 de noviembre de 2020

Aceptado: 13 de junio de 2022