

Tabaquismo y enfermedades neurológicas

Smoking and neurological diseases

Jordi González-Menacho

Departamento de Neurología, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

Resumen

El tabaco ha acompañado a la especie humana a lo largo de generaciones. Sus efectos inmediatos en el consumo puntual, junto al poder adictivo de la nicotina, le han convertido en integrante habitual de las actividades recreativas de gran parte de la población. Muchas de las sustancias que contiene el humo del tabaco inducen neurotoxicidad y producen graves problemas de salud, por consumo tanto activo como pasivo. Se trata de un problema de salud pública mundial de primer orden, principalmente desde que la industria del tabaco impulsó campañas para su consumo durante las primeras décadas del siglo XX. Numerosas funciones del sistema nervioso se ven afectadas por exposición al humo del tabaco; incrementa el riesgo de padecer diversas patologías o empeora su pronóstico. En este artículo se revisan los principales mecanismos neurobiológicos implicados, así como la relación entre el tabaco y las enfermedades neurológicas más prevalentes, como ictus, demencias, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia, migraña y otras cefaleas, sin olvidar los trastornos por ansiedad, depresión y esquizofrenia. También se revisa el papel de las interacciones del tabaquismo y la microbiota intestinal en la génesis de neurotoxicidad. Finalmente, se analiza la repercusión que pueden tener los nuevos productos para consumo de tabaco (cigarrillos electrónicos, etc.). Es necesario mejorar los mecanismos disponibles para ayudar a los fumadores a abandonar su hábito, dada la demostrada relación entre el cese del consumo y la disminución de diversos riesgos a él asociados.

Palabras clave: Tabaquismo. Nicotina. Neurotoxicidad. Mortalidad. Enfermedades neurológicas. Microbiota.

Abstract

Tobacco has accompanied us for generations. It has become one of the habitual recreative uses of a considerable part of population because its immediate effects in occasional use, together with the addictive power of nicotine. Many of the substances contained in tobacco smoke induce neurotoxicity, and cause serious health problems through both active and passive use. Exposition to tobacco smoke is a major global public health problem, particularly since the tobacco industry's campaigning for its use in the early decades of the 20th century. Numerous functions of the nervous system are affected by exposure to tobacco smoke, increasing the risk of various pathologies or worsening their prognosis. This article reviews the main neurobiological mechanisms involved, as well as the relationship between tobacco and the most prevalent neurological diseases, such as stroke, dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, epilepsy, migraine and other headaches, not forgetting anxiety disorders, depression and schizophrenia. The role of interactions between smoking and gut microbiota in the genesis of neurotoxicity is also reviewed, and finally, the impact of new smoking products (electronic cigarettes, etc.) is discussed. Given the proven link between smoking cessation and the reduction of various risks associated with the effects of the wide range of chemicals in smoke, there is a need to improve the mechanisms available to help smokers quit.

Keywords: Smoking. Nicotine. Neurotoxicity. Mortality. Neurological disorders. Microbiota.

Correspondencia:

Jordi González-Menacho

E-mail: jordi.gonzalez@salutsantjoan.cat

1577-8843 / © 2025. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-03-2025

Fecha de aceptación: 17-04-2025

DOI: 10.24875/KRANION.M25000105

Disponible en internet: 14-07-2025

Kranion. 2025;20(1):3-15

www.kranion.es

Introducción

El tabaquismo, más allá de su impacto biomédico, es un fenómeno cultural y social que hunde sus raíces en la historia de las civilizaciones. Desde su uso ritual en las sociedades precolombinas¹, hasta su glorificación en el cine del siglo XX^{2,3}, el consumo de tabaco ha moldeado —y ha sido moldeado por— la percepción colectiva sobre el significado de salud, placer y riesgo; conceptos que se modificarían definitivamente a raíz de la publicación del clásico *British Doctors Study* en 1954, al demostrar la asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón⁴.

Los efectos del tabaco sobre el sistema nervioso son un «juego de tronos» en el que no existe vencedor: una lucha entre dos mundos, el vegetal y el animal, envueltos en una constante relación de amor y odio a lo largo de parte de la historia reciente de nuestro planeta. La palabra «tabaco» designa a diversas especies del género *Tabacum*, diferenciado de sus precursores desde hace unos 6 millones de años⁵, el mismo tiempo que se ha propuesto para la diferenciación de nuestros primeros ancestros⁶ de los que derivó *Homo sapiens*, según se acepta generalmente, hace unos 200.000 años. Podríamos decir que la «guardería» de la especie humana era un entorno donde el tabaco estaba disponible en algunas áreas: aprendimos a ser humanos con el tabaco al alcance de la mano.

Para cuando algunos de nuestros antecesores empezaron a fumar, hace más de 12.000 años⁷, ya se había logrado domesticar a los lobos para convertirlos en nuestros fieles perros⁸. Otros hitos culturales fueron —hasta donde conocemos actualmente— casi simultáneos, como los primeros procesos de domesticación de las plantas que darían lugar a la agricultura⁹, o bien muy posteriores. Así, la invención de la rueda no ocurrió hasta hace unos 6000 años¹⁰. De alguna manera, podríamos decir que primero nos buscamos un fiel amigo, nos sentamos a fumar y solo luego fuimos capaces de aplicar otros grandes hallazgos para transformar el planeta con nuestro sedentarismo; el mismo que, junto al tabaco, pondría en jaque el delicado equilibrio entre hábitos de vida saludables y la comodidad que tratamos de satisfacer en nuestras acciones diarias. Recordémoslo: el consumo de tabaco no es una consecuencia de un estilo de vida moderno, sino que lo precede.

Los datos crudos relacionados con la extensión del consumo de tabaco y sus efectos globales sobre la salud son escalofrantes. Alrededor de 1300 millones de personas fuman en el mundo, según datos publicados

por la Organización Mundial de la Salud en julio de 2023¹¹; poco más de una sexta parte de la población mundial. Lo consumen más de un tercio de los hombres (36%) y menos de una décima parte de las mujeres (8,7%), y esto conlleva la muerte de unos 8 millones de personas anualmente, dato que incluye a 1,3 millones de fumadores pasivos, según se afirma en el mismo informe. Esas muertes evitables están producidas por cánceres, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas.

La cuestión es que la expresión «consumo de tabaco» esconde una gran imprecisión —o lo que es lo mismo, una pequeña mentira—, por cuanto el tabaco no es una única sustancia. Y como su forma de consumo más habitual es la inhalación del humo que se produce en su combustión, lo que realmente interesa en la práctica es la composición de ese humo. Diferentes autores citan la existencia demostrada de unos 5000-7000 componentes en él, pero se ha estimado que probablemente la cifra real esté entre 20.000 y 100.000¹². Esto significa que la mayoría de lo que se inhala aparece por primera vez con la combustión, como es el caso del monóxido de carbono o el formaldehído que se genera en la quema de los azúcares que contiene la planta, o los 10 trillones de radicales libres —como la acroleína— que inundan cada bocanada de ese humo¹³ y que dispararán procesos inflamatorios, alterarán la función de la barrera hematoencefálica y estimularán la infiltración de leucocitos proinflamatorios en el parénquima cerebral¹⁴. En este trabajo utilizaremos la denominación «consumo de tabaco» para referirnos a toda esa miríada de compuestos químicos que entran al organismo de los fumadores, pero el lector no debe perder nunca de vista lo que implica ese «tabaco».

Entre la enorme cantidad de especies químicas existentes en la planta de tabaco hay numerosos metabolitos secundarios que no tienen funciones en la fisiología básica de la planta. Sin embargo, muchas de estas especies químicas desempeñan un papel determinante para su supervivencia en el entorno donde se desarrollan: son uno de los ejes principales en el complejo arsenal bioquímico de que dispone para defenderse de sus depredadores, tanto insectos como vertebrados, capaces de generar efectos tóxicos, repelentes o antinutritivos sobre los herbívoros¹⁵. Estas moléculas adoptan formas muy variadas. En una revisión dedicada a la química defensiva utilizada por las plantas contra sus depredadores herbívoros, publicada en una monografía sobre interacciones de plantas e insectos ya en 1976, Rhoades y Cates¹⁶, sus autores,

citaron hasta 25 grupos diferentes de sustancias como armas antiherbívoros; entre ellas, los alcaloides son probablemente los más frecuentes, estando ampliamente distribuidos entre las angiospermas, pese al elevado coste que tiene su producción debido al nitrógeno que incorporan. Tal ubicuidad se debe a su efecto contra los depredadores (herbívoros y omnívoros) y en menor grado contra hongos, bacterias y virus¹⁷. La nicotina es el alcaloide que interesa en esta discusión, por cuanto interfiere muy diversos efectos biológicos, como la angiogénesis, la división y la proliferación celulares¹⁸, y lo más importante quizá, es la clave de la adicción al tabaco.

Esta adicción se genera mediante la interacción de la nicotina con los receptores nicotínicos de la acetilcolina, un modulador de la función celular presente a lo largo de la historia de la vida en nuestro planeta^{19,20}. Esta larga historia de la acetilcolina en la fisiología animal y vegetal tiene una consecuencia de gran importancia, dado que cruciales vías de transmisión sináptica requieren de esta molécula para su funcionamiento. De hecho, la unión de la nicotina con los receptores nicotínicos de la acetilcolina provoca la liberación de dopamina, glutamato, ácido gamma-aminobutírico, noradrenalina, serotonina, vasopresina, beta-endorfinas y corticotropina. Estas acciones sobre los circuitos de placer y recompensa, cuando se producen de manera reiterada, generan dependencia, provocando un aumento del número de receptores de nicotina, a la vez que aparece resistencia o tolerancia a su presencia.

Los receptores de acetilcolina se distribuyen principalmente en la unión neuromuscular y el sistema nervioso autónomo, participando en funciones motoras y cognitivas como la plasticidad sináptica, la atención, el aprendizaje y la memoria²¹. Las anomalías de los receptores nicotínicos de acetilcolina neuronales se han implicado en la fisiopatología de trastornos neurológicos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la epilepsia, el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, la depresión y la ansiedad²¹.

Pero no todo en el tabaco es nicotina. El monóxido de carbono se liga a la hemoglobina con mayor afinidad que el oxígeno, generando hipoxia en los tejidos, un proceso que perdura posteriormente al cese del consumo de tabaco y que acabará repercutiendo en un incremento del riesgo de padecer ictus, enfermedad de Alzheimer, depresión y demencia de causa vascular¹³.

Muchos compuestos, múltiples dianas, numerosos mecanismos patogénicos y, por tanto, innumerables

enfermedades como consecuencia de esa amalgama de interacciones. Se revisa a continuación de forma general y sintética, dada la inabarcable bibliografía existente sobre el tema, aquellas que afectan al sistema nervioso.

Relación entre enfermedades neurológicas y consumo de tabaco

Han transcurrido más de cuatro siglos desde el primer aviso sobre los efectos potencialmente dañinos del tabaquismo. Fue en un trabajo publicado por un médico que se llamaba a sí mismo *Philaretos*²². En él se proponían ocho razones por las que desaconsejar el consumo de tabaco. En la sexta, entre otros problemas, citaba una serie de síntomas neurológicos debidos a la ingestión de tabaco, como convulsiones, acúfenos, pérdida de consciencia, calambres, pérdida de visión, vértigo e incluso la muerte. En la octava y última de las razones, el autor afirmaba que el humo del tabaco producía «terror y miedo, descontento de la vida, falsas y perversas imaginaciones, y fantasías de lo más extrañas que no dependen en modo alguno de causa o fundamento justos, y siempre un espíritu melancólico, una mente fértil y timorata»²². Poco después, fue el rey de Inglaterra y Escocia quien emitió un bando contra el tabaco, en cuyo último párrafo citaba expresamente su efecto dañino sobre el cerebro²³: «*A custom loathsome to the eye, hateful to the nose, harmful to the brain, dangerous to the lungs, and in the black stinking fume thereof, nearest resembling the horrible Stygian smoke of the pit that is bottomless*» (una costumbre aborrecible a la vista, detestable al olfato, dañina para el cerebro, peligrosa para los pulmones, y cuyo hediondo humo negro es lo más parecido al horrible humo estigio que emana de pozo sin fondo).

Desde entonces se ha demostrado la existencia de un cúmulo de trastornos de salud relacionados con daño al sistema nervioso; el lector interesado en la historia puede consultar la magnífica revisión sobre obras antiguas que informaron sobre los efectos perniciosos del tabaco publicada por Grzybowski y Holder²⁴ en 2011. Casi todas las áreas de la neurología quedan representadas en ese listado: ictus, cáncer, enfermedades neurodegenerativas (demencia de causa vascular, enfermedades de Alzheimer y Parkinson), epilepsia, cefaleas (migraña, cefalea en racimos), esclerosis múltiple y neuropatías, entre otras. Se detallan a continuación los trastornos más relevantes, ya sea por su frecuencia o por la gravedad de sus consecuencias para quienes los padecen.

Efectos del tabaco sobre la visión

El primer aviso conocido de la posibilidad de daño visual producido por el tabaquismo fue el del Dr. Vaughan, en 1617. Lo hizo en forma de poesía, con referencia directa al efecto del tabaco sobre el cerebro²⁵: «*Tobacco that outlandish weede/It spends the braine and spoiles the seede/It dulls the spirite, it dims the sight/It robs a woman of her right*»; su traducción rimada puede ser esta: «El tabaco, yerba extranjera y vil/consume el seso y arruina el viril/enturbia el alma, la vista marchita/y a la mujer su derecho le quita».

Apuntes literarios aparte, fue Joseph Beer quien propuso un primer mecanismo para explicar la pérdida de visión producida por el tabaquismo: el efecto de la costumbre de los consumidores de tabaco de escupir reiteradamente, provocando así una pérdida de líquidos que podía afectar al ojo de manera similar al cólera²⁶. El primer trabajo que podemos considerar con carácter científico fue el de Hutchinson, si bien contenía algunos errores de concepto según los conocimientos actuales, como afirmar que el alcohol contrarresta el efecto del tabaco sobre la visión²⁷. Hoy se sabe que el tabaco incrementa el riesgo de numerosos trastornos oculares, algunos tan comunes como las cataratas, la degeneración macular senil, el síndrome de sequedad ocular y el glaucoma, y otros menos frecuentes como la oftalmopatía de Graves²⁸. La ambliopía tabaco-alcohólica ha sido quizás el efecto más conocido, aunque algunas voces actuales discuten el concepto, proponiendo que el trastorno en realidad esté relacionado con un déficit vitamínico asociado²⁴.

Cefaleas

Desde la temprana y errónea descripción de Nicolás de Monardes sobre el beneficio del tabaco en la cefalea («Tiene esta yerba tabaco particular virtud de sanar dolores de cabeza, en especial proviniendo de causas frías; y así cura la axaqueca cuando de humor frío proviene o viene de causa ventosa.»)²⁹ hasta la actualidad, han pasado casi 450 años. En este largo tiempo, numerosos autores han desgranado los diferentes efectos del tabaquismo sobre la cefalea. La literatura acerca de esa relación es amplísima, con estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales.

Se ha publicado recientemente un estudio realizado mediante aleatorización mendeliana para explorar la bidireccionalidad de la relación entre tabaquismo y cefalea³⁰. Según sus resultados, los autores afirman que fumar provoca un leve incremento del riesgo de

cefalea en los primeros 3 meses, pero no a medio o largo plazo, y acaban concluyendo que no existe evidencia suficiente para atribuir tal cefalea al tabaco mismo, sino a otros factores como cuestiones relacionadas con la personalidad de los pacientes. El grueso de la literatura médica, y nuestra propia experiencia en la atención a pacientes fumadores y con cefalea en los últimos 25 años, son contrarios a dicha opinión. Para analizar esta cuestión, antes es necesario recordar un aspecto de gran importancia con el fin de poder contextualizar el valor de cada trabajo publicado: los mismos conceptos de «tabaco» y «cefalea». A nadie se le escapa que ambos comparten una enorme variedad de factores en un único nombre: las miles de sustancias que libera el humo de tabaco y los centenares de tipos de cefalea descritos. Esto expone a cada persona que consume tabaco, de manera activa o pasiva, a una innumerable variedad de efectos posibles, por múltiples mecanismos que, por otra parte, se dispararán o no en función de la particular genética de cada persona. Esta reflexión es pertinente por cuanto los estudios epidemiológicos tienen la necesidad de incluir grandes números de sujetos para dar validez a sus análisis, y esto, que en el caso de los estudios para analizar trastornos únicos es absolutamente necesario, cuando se aplica al estudio de cuestiones heterogéneas —y a menudo sin relación alguna entre sus variantes— provoca la disolución de los efectos que se pretende determinar.

En nuestra opinión, es un grave error de base explorar si el «tabaco» produce «cefalea» mediante análisis epidemiológicos amplios, dado que el tabaco se compone de miles de sustancias y estas se combinan de miles de maneras diferentes (se recuerda que la composición química del tabaco, tanto cualitativa como cuantitativa, es diferente para cada marca), y por tanto, incluir tal variedad bajo un solo epígrafe no hace sino falsear la base misma del análisis. Pero el problema es mayor: la misma industria nos informa sobre las diferentes composiciones de sus presentaciones de productos de tabaco. Así, Philip Morris Internacional informa en su web de que, para la marca Marlboro, las presentaciones a la venta en España contienen cantidades de tabaco que oscilan entre el 54,6% y el 76,3% del peso del cigarrillo, mientras que los valores correspondientes a las presentaciones a la venta de la misma marca en Argentina oscilan entre el 56,3% y el 66,4%³¹. Y hay más variaciones, ya que según informa la misma empresa en su web, los aditivos añadidos a las presentaciones de sus cigarrillos en Argentina son 85, mientras que en Europa (no se detalla por país) son

165³¹. Obviamente, si las diferencias en la misma marca son grandes, las diferencias entre diferentes marcas añaden mayor confusión. En resumen, es prácticamente imposible saber qué consume un fumador determinado de una marca y presentación concreta en un país en particular. Por tanto, hablar de «tabaco» es una simplificación gratuita cuando buscamos encontrar efectos de estos productos en la salud.

Así pues, estaremos de acuerdo en que para analizar cualquier efecto del «tabaco» en la salud, más aún si nos referimos al amplio concepto de «cefalea», sería necesario lo contrario de lo que pretenden los estudios epidemiológicos. Se debe individualizar, hay que buscar muestras de pacientes con tipos de cefalea únicos y que fumen marcas únicas de tabaco de mercados nacionales únicos. Los estudios de base internacional solo contribuirán a diluir la magnitud de los efectos a analizar.

Se dispone de algunos indicios a favor de que este enfoque es razonable y posible como premisa. En 2002 publicamos una primera y corta serie de pacientes cuyos dolores de cabeza eran producidos por unas marcas de tabaco, pero no por otras, y desaparecían al cambiar de marca³². En 2005 analizamos las características clínicas de esas cefaleas, que afectan a poco menos de un tercio de los fumadores y que no raras veces son difíciles de distinguir de una migraña³³. Posteriormente, demostramos que la industria del tabaco tiene conocimiento desde antiguo de quejas de consumidores sobre la aparición de cefalea al fumar tabaco, en ocasiones incluso relacionada con marcas específicas³⁴. Interesa saber al respecto que ya en 1996 los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses habían publicado un aviso sobre la existencia de al menos 72 casos de fumadores de 27 Estados que referían haber padecido cefalea en relación con el consumo de Marlboro³⁵. Este informe había permanecido ignorado por los investigadores del tema que nos ocupa, pero da sustento a nuestros hallazgos de forma independiente. Nuevas evidencias obtenidas por nuestro grupo, todavía no publicadas, podrán aclarar qué sustancias pueden estar detrás de la cefalea según las marcas de tabaco. Informamos al respecto en una experiencia que recibió un reconocimiento en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología de 2006³⁶. El formaldehído es una de las principales sustancias candidatas, según nuestros hallazgos, nicotina aparte³⁷. Esta sustancia se produce por la combustión del azúcar que existe de forma natural en la hoja de tabaco. Se sabe que el formaldehído activa receptores TRPA1 en fibras C del trigémino³⁸.

Esta interacción desempeña un papel clave en la liberación de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, según recoge la magnífica revisión de Nassini et al.³⁹ de hace ya una década. Es más, existen evidencias previas que demuestran que el formaldehído puede desencadenar episodios de cefalea⁴⁰. El papel de la activación de los receptores TRPA1 en la migraña y otras cefaleas es bien conocido. Por tanto, nuestra hipótesis es que el formaldehído tiene un papel relevante, contribuyendo al de la nicotina para explicar por qué algunos fumadores sufren cefalea con determinadas marcas de tabaco (se recuerda que la cantidad de tabaco en cada cigarrillo varía, y con ello la cantidad que se puede liberar de cada molécula al fumarla)³¹. Sin embargo, la cefalea por marcas de tabaco es un concepto que todavía no ha sido bien caracterizado y reconocido por la literatura médica, pese a la experiencia casi universal de los fumadores al ser preguntados al respecto (el lector puede comprobarlo fácilmente preguntando esta cuestión a no más de cinco fumadores que hayan probado diferentes marcas).

Uno de los ítems más relevantes en la relación tabaco-cefalea, que además muestra una de las asociaciones más sólidas, es la cefalea en racimos. Se estima que hasta el 90% de los pacientes con esta afección son fumadores actuales o lo han sido, lo que ha llevado a proponer una relación etiológica en subgrupos genéticamente predispuestos^{41,42}. Un análisis ha demostrado diversos polimorfismos relacionados con la aparición de cefalea en racimos⁴³, y un metaanálisis también ha relacionado el tabaquismo con la cefalea en racimos⁴⁴. Entre las diversas teorías que han tratado de explicar el efecto del tabaco en pacientes con cefalea en racimos es especialmente interesante la propuesta por Rozen⁴⁵. Según este autor, sería necesario una doble exposición temporal (por ejemplo, en la niñez por exposición al humo del tabaco fumado en su entorno y posteriormente en la edad adulta) para desencadenar el proceso, que involucraría como actores principales al cadmio y la nicotina liberados en el humo del tabaco, capaces de alterar el eje hipotálamo-hipofisario y la liberación de endorfinas⁴⁵. Sin embargo, aunque la frecuencia de estos casos infantiles y juveniles sea realmente baja, la existencia del mismo trastorno ya en edades infantiles arroja algunas dudas sobre la validez universal de esta teoría⁴⁶.

En pacientes con migraña, diversos estudios observacionales transversales han obtenido resultados contradictorios al analizar la relación con el consumo de tabaco. Se ha demostrado que hay mayor frecuencia de migraña en fumadores⁴⁷ y que el tabaco puede ser

un factor desencadenante de las crisis^{48,49}, hecho que no deja de constituir una cuestión controvertida y no bien estudiada, pues podría relacionarse con innumerables compuestos químicos existente en la corriente de humo, dado que muchas de esas moléculas son compuestos aromáticos. También se ha informado de que en la mujer es un factor de riesgo para padecerla⁵⁰, y que este riesgo, de efecto dependiente de la dosis, disminuye en la menopausia⁵⁰. Además, el tabaquismo se ha identificado como un factor agravante de la frecuencia y la intensidad de las crisis, afectando también a la respuesta al tratamiento preventivo^{51,52}. El mecanismo subyacente puede involucrar alteraciones en la regulación del tono vascular cerebral, la sensibilización central y periférica, así como efectos inflamatorios crónicos inducidos por la exposición a los productos del tabaco⁵³. Sin embargo, otros estudios no han demostrado asociación alguna entre el consumo de tabaco y la migraña. Finalmente, la dirección de la relación entre tabaquismo y migraña no ha sido establecida de manera incontestable, tal como afirma una amplia revisión publicada recientemente⁴⁹.

En cuanto a la cefalea tipo tensión, estudios como el de Hagen et al.⁵⁴ en población noruega han observado una prevalencia significativamente mayor de este tipo de cefalea en fumadores activos, con un riesgo relativo que aumenta proporcionalmente al número de cigarrillos diarios. En personas con cefalea crónica diaria, el tabaquismo puede perpetuar el círculo vicioso de la cronificación por vía de mecanismos neurobiológicos compartidos con la depresión y los trastornos del sueño⁵⁵.

El tabaquismo pasivo también se ha relacionado con mayor prevalencia de migraña en poblaciones pediátricas y adolescentes, lo que sugiere un impacto significativo incluso en exposiciones consideradas habitualmente de bajo nivel⁵⁶. En estos casos, la exposición ambiental al humo del tabaco podría alterar el sistema trigemino-vascular en etapas críticas del neurodesarrollo.

Se da fin a este epígrafe sobre tabaquismo y cefaleas con una cita de Julio Pascual, perteneciente a un editorial de 2011: «Los hábitos de vida no parecen desempeñar un papel en la etiología de las cefaleas primarias, pero no deben olvidarse dentro del necesario enfoque global del tratamiento de nuestros pacientes con cefalea»⁵⁷.

Ictus

El tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para padecer ictus. Un metaanálisis con más de 2 millones de pacientes⁵⁸ cuantificó la intensidad del

efecto según la dosis de cigarrillos diarios que se consumen: en fumadores de hasta 10 cigarrillos diarios, el riesgo relativo (RR) casi se dobla (RR = 1,8; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,5-2,2), mientras que se cuadruplica en aquellos que fuman 20 o más cigarrillos diarios (RR = 4,1; IC 95%: 3,6-4,7). Es interesante saber que el riesgo de ictus se incrementa rápidamente con cada cigarrillo extra fumado, y que el tipo de daño que genera el consumo de grandes cantidades de tabaco (más de 30 cigarrillos diarios) excede la capacidad del organismo para contrarrestar sus efectos, lo que genera un daño aún mayor y más difícil de revertir en estos fumadores⁵⁹. Por otra parte, se ha informado de un incremento del riesgo del 30% en fumadores pasivos expuestos al humo de tabaco más de 3 horas al día, lo que demuestra que no solo el consumo activo de tabaco es relevante⁶⁰. Este gradiente dosis-respuesta se explica por la sinergia entre la hipercoagulabilidad generada por el incremento de los niveles de fibrinógeno y la agregación plaquetaria junto con la disfunción endotelial producida por el tabaco⁶¹.

El efecto del tabaco en el riesgo de ictus está mediado en parte por el efecto de la nicotina sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina en células endoteliales, reduciendo la síntesis de óxido nítrico y favoreciendo la aterogénesis⁶². Por otra parte, la exposición crónica a la nicotina disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico en las arterias cerebrales hasta un 40%⁶³. El efecto sobre las células endoteliales no proviene solo de la nicotina, habiéndose demostrado en modelos murinos que el monóxido de carbono induce su apoptosis mediante la activación de caspasas⁶⁴. Los radicales libres también ejercen un efecto creando una matriz inflamatoria al facilitar la infiltración de leucocitos en el parénquima por daño de la barrera hematoencefálica⁶⁵. La activación de metaloproteinasas (MMP-9) degrada la matriz extracelular de los vasos, hecho observado en autopsias de pacientes fumadores que habían sufrido infartos lacunares⁶⁶.

El tabaco también incrementa el riesgo de padecer hemorragia cerebral⁵⁹ y aumenta su mortalidad, en parte porque favorece la expansión del hematoma⁶⁷. Hace más de dos décadas que Kurth et al.⁶⁸ observaron, en un estudio sobre una amplia población de mujeres, que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer hemorragia subaracnoidea al promover la génesis de aneurismas, y el de hemorragias parenquimatosas mediante el daño a la estructura de la pared del vaso. El riesgo de hemorragia y de ictus isquémico disminuye tras la abandonar el consumo, como demostraron los mismos autores.

Epilepsia

Un metaanálisis ha informado de un incremento del riesgo de crisis epilépticas en fumadores actuales, que se reduce en los exfumadores, dato que *per se* justifica la recomendación del cese de tabaquismo en las personas con epilepsia⁶⁹. Los autores citan, entre los mecanismos propuestos para esta asociación, la posibilidad de una interacción de los compuestos del humo del tabaco y los fármacos antiepilépticos, así como el potencial efecto de lesiones cerebrales producidas por el tabaco que facilitarían la aparición de crisis.

Por otro lado, existe un caso particular que merece ser comentado: la epilepsia hipermotora relacionada con el sueño autosómica dominante (antes conocida como epilepsia frontal nocturna autosómico-dominante). En esta relativamente poco frecuente forma de epilepsia se ha demostrado una clara relación entre el consumo de tabaco y la «ausencia» de crisis⁷⁰. Estos pacientes tienen mutaciones en diversos genes que codifican receptores de la acetilcolina sobre los que la nicotina del tabaco ejercería su efecto, que finalmente sería la disminución de las crisis. Además, se ha comunicado que aplicar parches de nicotina puede controlar las crisis en estos pacientes⁷¹. Debe recordarse la extensa distribución de receptores de nicotina en neuronas que proyectan al lóbulo frontal.

Un terreno nunca explorado en este grupo de enfermedades es el posible efecto de las diferentes marcas de tabaco. Téngase en cuenta que se trata de una serie de trastornos diferentes y heterogéneos, cuyos mecanismos moleculares pueden ser tan distintos que podrían implicar variaciones en la susceptibilidad de cada paciente a los efectos de la enorme variedad de sustancias que aparecen en el humo del tabaco, tal como se ha comentado en el apartado sobre cefaleas. Recuérdense las diferencias en los contenidos de nicotina entre marcas, presentaciones y mercados³¹. No es descabellado pensar que pueda existir un efecto clínico en cualquier dirección. No conocemos, hasta la fecha, ningún informe al respecto, de modo que esta nueva vía de investigación está abierta.

Deterioro cognitivo y demencia: más allá de la enfermedad de Alzheimer

Como se comentó en la introducción, existen evidencias del uso del tabaco desde hace más de 10.000 años en pueblos precolombinos⁷. Para los pueblos taínos y mayas, su humo era un vehículo de conexión espiritual, inhalado en ceremonias chamánicas para

«aclarar la mente» y comunicarse con los dioses⁷², hecho que describió también Monardes en su obra *Segunda parte del libro de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales*⁷³. Este uso, aparentemente paradójico por su consideración como estimulante cognitivo ritualizado, contrasta con las primeras críticas en Europa a principios del siglo XVII⁷⁴. Su uso siempre acarreó controversias con posiciones irreconciliables. Así, Jean-Paul Sartre afirmaba que «El tabaco es un símbolo del ser “apropiado”, ya que es destruido al ritmo de mi respiración en una “destrucción continua”. Pasa a mi interior y su transformarse en mí mismo se manifiesta simbólicamente con la transformación en humo del sólido consumido»⁷⁵.

Lo cierto es que la evidencia científica actual sobre los efectos nocivos del tabaquismo sobre la cognición humana a medio y largo plazo es abrumadora. Varios estudios prospectivos y metaanálisis han establecido una asociación clara entre tabaquismo y deterioro cognitivo. Así, se ha informado de que fumar en gran cantidad (20 cigarrillos o más al día) en edades medias de la vida incrementa el riesgo de demencia dos décadas después en un 100 %⁷⁶. El estudio Whitehall II, que siguió a 7236 personas durante más de 10 años, observó que los hombres fumadores, en comparación con los que nunca habían fumado, tuvieron un deterioro cognitivo más rápido en la cognición global y las funciones ejecutivas; y que los exfumadores recientes también tuvieron mayor deterioro de las funciones ejecutivas, no así los exfumadores de larga duración (al menos 10 años desde el abandono del hábito)^{77,78}.

Pero la cuestión tiene matices más profundos. Un estudio recién publicado, llevado a cabo en una amplísima muestra de pacientes y con seguimiento de más de 13 años de media, ha comunicado que la exposición temprana al humo de tabaco altera la cognición. En las exposiciones intraútero, los autores encontraron un incremento del riesgo de deterioro cognitivo, pero no de demencia, en la edad adulta, y en las personas expuestas al tabaco en la infancia se incrementó el riesgo tanto de deterioro cognitivo como de demencia⁷⁹. Ya se había propuesto hace dos décadas una hipótesis fetal para la amiloidogénesis que involucraba el efecto del plomo sobre la regulación del gen del precursor de la proteína amiloide⁸⁰ (el plomo es uno de los metales pesados del humo de tabaco). Se sabía que las madres fumadoras tienen más riesgo de tener hijos con menor peso al nacer, y ahora sabemos que esos hijos tendrán más riesgo de problemas cognitivos cuando sean adultos.

Se ha estimado que aproximadamente el 14% de los casos globales de demencia se deben al tabaquismo, constituyendo el segundo factor de riesgo prevenible de demencia⁸¹. Además, el efecto del tabaquismo sobre el cerebro se refleja en su volumen, que se reduce directamente en relación al consumo del tabaco⁸².

Cuando se analizan los efectos del tabaquismo en los diversos tipos de deterioro cognitivo se observan diferencias. La demencia de causa vascular muestra una asociación particularmente fuerte. El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), con 15.744 participantes, halló que los fumadores tenían un riesgo un 41% mayor de demencia de causa vascular que los no fumadores⁸³. Evidentemente, todos los mecanismos en los que interviene el tabaco al dañar los sistemas cerebrovascular y cardiovascular toman aquí especial relevancia, puesto que el deterioro cognitivo es una consecuencia directa del daño cerebral asociado al tabaquismo.

En la enfermedad de Alzheimer, aunque la relación es menos directa, se ha indicado que existen otros mecanismos por los que el tabaco favorece la agregación de β -amiloide, probablemente por efecto del plomo contenido en el humo procedente de la combustión de los cigarrillos, causante más probable que otros compuestos⁸⁴. El cadmio, metal pesado presente en el humo del tabaco, activa la β -secretasa (BACE1), enzima clave en la producción de β -amiloide. El lector que desee profundizar en el efecto de estos metales puede consultar el capítulo *Lead, cadmium and Alzheimer's disease* del volumen 2 de la obra *The Neuroscience of Dementia*⁸⁵.

En un interesante estudio que investigó los efectos de la exposición al humo de cigarrillo en la expresión de genes que regulan la síntesis de mielina de los oligodendrocitos, la maduración, el mantenimiento y las funciones neurogliales, se demostró que esta exposición inhibe ampliamente la expresión de genes necesarios para la síntesis y el mantenimiento de la mielina, efecto que no revertía al retirar de forma breve la exposición⁸⁶. Esta investigación puso el foco en el efecto de las nitrosaminas que forman parte del humo del tabaco. Sus resultados sostienen que el humo del tabaco contribuye a la degeneración de la sustancia blanca, por lo que los autores propusieron el tabaquismo como factor de riesgo clave para enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer.

Sea cual sea la causa, en un estudio en hombres que incluyó un subgrupo del que se obtuvieron necropsias,

se ha demostrado que la asociación entre tabaquismo y demencia de Alzheimer (con o sin demencia de causa vascular) se regía por una relación dependiente de la dosis en cuanto a la cantidad de cigarrillos fumados: el estatus de consumo de tabaco (actual o pasado) y la cantidad fumada se relacionaron con mayor cantidad de placas neuríticas en el neocórtex⁸⁷. El tabaquismo incrementa el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer tanto en casos determinados por el genotipo *APOE-ε4* como en aquellos con herencia poligénica; en portadores de un alelo *APOE-ε4*, el tabaquismo activo incrementó el riesgo de demencia un 69%, frente a un 44% en no fumadores; y en pacientes con riesgo poligénico de demencia, el tabaquismo incrementó el riesgo un 77%, frente al 0,05% en no fumadores⁸⁸. Es importante destacar, sin embargo, que dejar de fumar reduce significativamente este riesgo. Los exfumadores muestran un perfil de riesgo similar al de los no fumadores en varios estudios, lo que sugiere que abandonar el tabaco puede preservar la función cognitiva a largo plazo⁷⁶⁻⁷⁸. En este sentido, se ha subrayado la importancia de dejar a tiempo el hábito de fumar. Un análisis de la cohorte del estudio ARIC incidió en la importancia de cesar el tabaquismo en edades medias de la vida para disminuir el riesgo de demencia en el futuro⁸⁹. La Lancet Commission sobre demencia estimó, en 2020, que retirar el tabaco reduciría un 5% el riesgo de demencia en la población⁹⁰.

Enfermedad de Parkinson

La asociación entre tabaquismo y enfermedad de Parkinson desafía la base de ciertas concepciones sobre los efectos de los tóxicos ambientales en el sistema nervioso humano, pero esta cuestión se simplifica, nuevamente, cuando se considera la enorme cantidad de compuestos químicos del humo del tabaco. Sin embargo, entre tantas moléculas con efectos dañinos sobre la estructura y la función del sistema nervioso, no sería de extrañar que alguna de ellas pudiera tener consecuencias positivas. Es necesario recordar que, dada la magnitud de los efectos negativos del tabaco en el sistema nervioso y otros órganos, no debería tomarse lo que se comentará a continuación como un motivo para justificar su consumo, pero es justo detenerse en esta cuestión. Desde hace décadas se conoce que fumar parece reducir el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson⁹¹. Recientemente, un estudio longitudinal con una muestra de 30.000 personas ha confirmado que el riesgo de desarrollar esta enfermedad es un 30% inferior en los fumadores respecto a

aquellas personas que nunca han fumado⁹², aunque dicha protección se diluye al cesar el tabaquismo. Sin embargo, ahí se acaban las buenas noticias. Según puede leerse en la reciente y amplia revisión de Wahbeh et al.⁹³, aunque fumar no empeora los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, sí que constituye un factor que empeora el deterioro cognitivo en los pacientes que la sufren.

Esclerosis múltiple

Aunque la patogenia de la esclerosis múltiple es sumamente compleja y, en la práctica, imposible de reducir a una explicación por factores aislados, el cuerpo de evidencia que apunta a diversos factores de riesgo se ha ido definiendo con el paso del tiempo. Así, se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo para sufrir esclerosis múltiple, según se recoge en la magnífica revisión de Ascherio y Munger⁹⁴. Además, hay evidencias que afirman que fumar empeora los síntomas motores en esta enfermedad⁹⁵ y que incrementa la probabilidad de presentar alteraciones de la visión en el eje rojo/verde en pacientes con neuritis óptica⁹⁶. Por otra parte, en personas ya diagnosticadas, se ha comprobado que fumar acelera la progresión de la forma remitente-recurrente a la forma secundariamente progresiva, demostrándose este incremento en fumadores frente a no fumadores, pero sin diferencias entre exfumadores y personas que nunca han fumado⁹⁷.

El hallazgo de una relación clara entre el tabaquismo y una mayor edad de inicio de la esclerosis múltiple, aparentemente contrario a lo esperado, parece consistente⁹⁸. Aunque los mecanismos que explican estos efectos podrían obedecer a múltiples causas, es necesario recordar el trabajo antes citado en referencia a la degeneración de la sustancia blanca inducida por las nitrosaminas contenidas en el humo del tabaco⁸⁶. La lectura es obvia: dejar de fumar disminuye la probabilidad de progresar desde las formas remitentes a las formas secundariamente progresivas de la enfermedad. En resumen, sin tratarse de un factor esencial en el desarrollo de esta enfermedad —que por otra parte no puede explicar cuestiones como el conocido gradiente de frecuencia de casos en función de la latitud⁹⁴—, queda claro que el tabaquismo es un factor nocivo modificable que debería ser controlado en todos los pacientes con esclerosis múltiple.

Esclerosis lateral amiotrófica

En cuanto a la esclerosis lateral amiotrófica, se ha publicado un metaanálisis y revisión sistemática que afirma que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer la enfermedad, efecto que al parecer se manifiesta mediante una curva en U⁹⁹. Otro estudio similar, realizado casi tres lustros antes, había demostrado que el pronóstico vital de estas personas parece empeorar en relación con el tabaquismo, observándose una relación con la dosis de tabaco consumida en las mujeres, sin que se pueda concluir taxativamente que no aumente el riesgo en los hombres, quizá un dato oculto por la mayor relevancia de otros factores de riesgo¹⁰⁰.

Depresión, ansiedad y tabaco

A riesgo de simplificar en exceso, cabe analizar la relación entre el tabaquismo y la aparición de depresión. Téngase en cuenta que se trata de conceptos de límites a veces mal establecidos donde entran en liza cuestiones sobre la validez de su definición operativa médica formal respecto al concepto humanístico de las mismas y su significado en la vida de las personas. Tales cuestiones plantean serias dudas en cuanto a la realidad que subyace en las personas cuyos síntomas y situaciones se articulan según parámetros clínicos a menudo arbitrarios, cuando no subjetivos; no en vano, el sistema de clasificación que podríamos usar para definir depresión y otros cuadros, el famoso DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), cuenta con no pocos detractores. Más allá de estas consideraciones, lo cierto es que estamos ante un relato de múltiples caras en el que cabe hablar de los efectos antidepresivos y ansiolíticos (si es que existen) del tabaco o de lo contrario, que el tabaquismo incrementa la probabilidad de sufrir esos trastornos, así como de la influencia de la depresión en la génesis de la dependencia a la nicotina y de los efectos de los fármacos antidepresivos en el cese del tabaquismo.

Una excelente aproximación a estas cuestiones se recoge en una revisión publicada hace ya 8 años que reflexiona sobre la paradoja consistente en que, siendo el tabaco un factor que induce una sensación de relax debido a su liberación de nicotina, en realidad incrementa la probabilidad de padecer ansiedad y depresión; y además, como otras drogas, induce la liberación de dopamina, activando los circuitos de placer y recompensa que probablemente favorezcan la adicción¹⁰¹. Esto ha sido interpretado como un efecto de la nicotina

en el alivio de síntomas anhedónicos, perpetuando la adicción a causa de ese beneficio¹⁰².

Aunque se había afirmado, según publicaciones previas, que existen dudas sobre la direccionalidad de la relación entre el tabaco y la aparición de depresión¹⁰³ —hecho que puede enmascarar la magnitud de la relación en uno u otro sentido—¹⁰⁴, los estudios longitudinales efectuados en poblaciones extensas y con seguimientos a largo plazo han demostrado que el tabaquismo realmente aumenta el riesgo de padecer depresión o síntomas depresivos^{105,106}; resultados concordantes con los de otro metaanálisis sobre la relación con la exposición al humo ambiental que incluyó datos de más de 60.000 personas¹⁰⁷. Es obligado mencionar el trabajo publicado por Ma et al.¹⁰⁸ sobre más de 200 millones de ciudadanos de los Estados Unidos de América. Investigaron la relación entre tabaco, marcadores de inflamación y síntomas depresivos. Los resultados demostraron que existe más riesgo de síntomas depresivos por exposición al humo de tabaco —medida por la presencia de cotinina (principal metabolito de la nicotina) en orina—, y que esto se relacionaba con marcadores de inflamación¹⁰⁸. Otros estudios recientes han demostrado que existe una asociación entre el tabaquismo y los síntomas depresivos, pero con ciertas matizaciones: en un estudio, tal asociación se demostró en el consumo de cigarrillos, pero no en el de pipa, puros ni cigarrillos electrónicos, siendo el efecto fue más fuerte en las mujeres que en los hombres¹⁰⁹. Sin embargo, otro análisis diferente demostró que los pacientes jóvenes con ansiedad o depresión, así como aquellos con problemas de conducta o trastorno por déficit de atención e hiperactividad, tienen más probabilidad de consumir productos de tabaco en general, siendo cierto para todos los tipos de tabaco en caso de ansiedad y depresión, y restringiéndose a los cigarrillos electrónicos en personas con trastornos de conducta y trastorno por déficit de atención e hiperactividad¹¹⁰. En cualquier caso, la magnitud del problema es tal que algunas voces se han llegado a cuestionar si los pacientes con trastornos mentales podrían vivir sin nicotina¹¹¹.

Esquizofrenia

Como trastorno cerebral que produce alteraciones en el pensamiento, los afectos y la conducta, la esquizofrenia merece mención en esta revisión. Es bien conocida la altísima frecuencia de tabaquismo en los pacientes con esta enfermedad. Para comprender su alcance, bastan las conclusiones de un metaanálisis con datos de 7527 personas afectadas de trastornos

mentales graves: el 65% de los pacientes con esquizofrenia tenían trastorno por uso de tabaco, frente a frecuencias menores en los pacientes con trastorno bipolar (46,3%) o depresión mayor (33,4%)¹¹¹.

Funciones cognitivas y tabaquismo

No es difícil encontrar estudios que afirman que la nicotina mejora la atención, a menudo basados en experiencias previas con animales¹¹². Sin embargo, la realidad es bien diferente. Se ha demostrado que la exposición al humo del tabaco, tanto en el periodo prenatal como en la adolescencia, produce en los adolescentes un daño estructural en regiones de la sustancia blanca cerebral, como la cápsula interna, que puede interferir en la atención en tareas auditivas¹¹³. Un estudio con una pequeña muestra de sujetos halló peores respuestas en el test *go/no-go*, peor atención e inhibición de la respuesta en fumadores precoces¹¹⁴, lo que apoyaría la teoría de la neurotoxicidad inducida por tabaco en el desarrollo cognitivo de los adolescentes propuesta por DeBry y Tiffany¹¹⁵ en 2008. Según estos autores, al ser durante la adolescencia cuando se desarrollan los circuitos de control de los impulsos, el consumo de tabaco incide especialmente en esta época de la vida para producir este tipo de alteraciones.

Nuevas áreas de investigación

Los nuevos productos de tabaco

Se ha preferido dedicar un apartado específico a los nuevos productos relacionados con el tabaco: vapeadores, cigarrillos electrónicos, etc. Nacidos con el aura de un menor riesgo para la salud debido a que no contienen muchos de los compuestos que se atribuyen al humo del tabaco clásico, son cada vez más las evidencias que han demostrado que este supuesto beneficio es un concepto probablemente falso^{109,110,116-118}. Se ha comunicado, por ejemplo, que las personas que vapean sufren problemas neurológicos hasta en un 15% de los casos¹¹⁹, por lo que cada vez son más las voces que demandan estudios bien dirigidos para analizar sistemáticamente la cuestión, bien como problema global¹²⁰ o bien su repercusión en enfermedades específicas como la epilepsia¹²¹.

La microbiota intestinal

La microbiota intestinal y su composición guardan relación con diversas enfermedades neurológicas y con el

hábito tabáquico. Se conoce que el tabaquismo en los hombres altera la composición de las especies bacterianas contenidas en el tracto digestivo, según se ha demostrado en un estudio sobre muestras fecales de 758 hombres fumadores (se excluyó a las mujeres de la muestra inicial por su baja tasa de tabaquismo)¹²². En concreto, los fumadores activos mostraron mayor proporción de *Bacteroides* que los sujetos que no habían fumado nunca. Además, los exfumadores (se definió como exfumador a quien llevaba más de 1 mes sin fumar) volvían a tener una composición fecal similar a la de aquellos que nunca habían fumado. Otro trabajo que ha investigado esta cuestión en una muestra de 10 casos y 10 controles ha comunicado que el cese del tabaquismo durante 9 semanas se asocia a cambios considerados profundos por los investigadores, con aparición de mayor diversidad bacteriana, incremento de *Actinobacteria* y *Firmicutes*, y reducción de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*¹²³. Otro estudio más reciente, llevado a cabo en 36 fumadores que cesaron el hábito durante 12 semanas, observó cambios que los investigadores consideraron discretos¹²⁴. Así, todo parece indicar que la composición de la microbiota intestinal guarda relación con el hábito tabáquico. Se recuerda que algunas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson¹²⁵ y la enfermedad de Alzheimer¹²⁶, se han vinculado a cambios en la microbiota intestinal, en ambos casos ligados a los niveles de *Prevotella* en la flora intestinal, que también se relacionan con el consumo de tabaco.

Conclusiones

Debemos ser conscientes de la ingente y relevante literatura que ha relacionado el tabaquismo, activo o pasivo, con la aparición y el peor pronóstico de diversas enfermedades neurológicas, en muchas de ellas con graves consecuencias para la calidad de vida, la funcionalidad de las personas que las sufren y su pronóstico vital, máxime a sabiendas de que abandonar el consumo de tabaco puede disminuir estos riesgos. Es perentorio, por tanto, incrementar los esfuerzos desde las administraciones, las sociedades científicas y otros actores con el objetivo de que la frecuencia del tabaquismo en la población se reduzca a la mínima expresión.

Se dispone de opciones terapéuticas farmacológicas que han demostrado su eficacia para ayudar al fumador en su intención de acabar con el hábito¹²⁷, como formas de sustitución de la nicotina (parches, chicles) y fármacos como la citisina, la vareniclina, el bupropión y sus combinaciones. Además, los equipos multidisciplinares en los que participan médicos de atención primaria, psiquiatras,

psicólogos, enfermería u otros profesionales, son clave para aumentar la probabilidad de que quienes fuman dejen de hacerlo y no vuelvan posteriormente al hábito.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca ni apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

Conflicto de intereses

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Shepard GH. Central and South American Shamanism. En: Walter MN, Neumann Fridman EJ, editores. Shamanism. An encyclopedia of world beliefs, practices, and culture. Santa Barbara: ABC-CLIO; 2004. Vol. I, p. 365-70.
2. Mekemson C, Glantz SA. How the tobacco industry built its relationship with Hollywood. *Tob Control*. 2002;11(Suppl 1):181-91.
3. Lum KL, Glantz SA, Jamieson P. Signed, sealed and delivered: "big tobacco" in Hollywood, 1927-1951. *Tob Control*. 2008;5:313-23.
4. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Br Med J*. 1954;4877:1451.
5. Clarkson JJ, Dodsworth S, Chase MW. Time-calibrated phylogenetic trees establish a lag between polyploidisation and diversification in Nicotiana (Solanaceae). *Plant Systematics and Evolution*. 2017;303:1001-12.
6. Bermúdez de Castro JM. Un viaje por la prehistoria. Madrid: Akal; 2020.
7. Duke D, Power R, Wendt C, Gardner J, Oviatt J. Earliest evidence for human use of tobacco in the Pleistocene Americas. *Nat Hum Behav*. 2022;6:183-92.
8. Cucchi T, Arbuckle B. Animal domestication: from distant past to current development and issues. *Animal Frontiers*. 2021;11:6-9.
9. Fuller DQ, Denham T, Allaby R. Plant domestication and agricultural ecologies. *Current Biology*. 2023;33:R636-49.
10. Köpp-Junk H. Wheeled vehicles and their development in ancient Egypt – technical innovations and their (non-) acceptance in pharaonic times. *Contextualising Ancient Technology*. 2021;159.
11. World Health Organization (WHO). Tobacco. Geneva: WHO; 2023. [Consultado el 16 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
12. Perfetti TA, Rodgman A. The complexity of tobacco and tobacco smoke. *Beitr Tabakforsch Int*. 2011;24:215-32.
13. G SB, Choi S, Krishnan J, K R. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: an update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;85:79-86.
14. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;686:12-27.

15. Steppuhn A, Baldwin IT. Resistance management in a native plant: nicotine prevents herbivores from compensating for plant protease inhibitors. *Ecology Letters*. 2007;10:499-511.
16. Rhoades DF, Cates RG. Toward a general theory of plant antiherbivore chemistry. En: Wallace JW, Mansell RL, editores. *Biochemical interaction between plants and insects. Recent advances in phytochemistry*. Boston, MA: 1976.
17. Wink M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*. 2015;2:251-86.
18. Sansone L, Bacchi S, Bacchi E, Merighi S, Gessi S. Nicotine: from discovery to biological effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:14570.
19. Wessler I, Charles James Kirkpatrick, Kurt Racké. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. *Pharmacology & Therapeutics*. 1998;77:59-79.
20. Wessler I, Kilbinger H, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. The biological role of non-neuronal acetylcholine in plants and humans. *Jpn J Pharmacol*. 2001;85:2-10.
21. Terry Jr AV, Jones K, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors in neurological and psychiatric diseases. *Pharmacological Research*. 2023;191:106764.
22. Philaretos. Work for Chimney-Sweepers or A Warning for Tabacconists. Thomas East for Thomas Bushell, London, 1602. (In the digital collection Early English Books Online. <https://name.umd.umich.edu/A02440.0001.001>. University of Michigan Library Digital Collections. Accessed April 3, 2025.)
23. King James I. A counterblast to tobacco. London, RB, 1604.
24. Grzybowski A, Holder GE. Tobacco optic neuropathy (TON) – the historical and present concept of the disease. *Acta Ophthalmologica*. 2011;89:495-9.
25. Vaughan W. Natural and artificial directions for health. London: J. Harrison; 1633.
26. Beer J. *Lehre der Augenkrankheiten*. Vienna: Wappler; 1792. Vol. 2, p. 449.
27. Hutchinson J. Clinical data respecting amaurosis, more especially respecting that form of it supposed to be induced by tobacco. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1863;69:398-400.
28. Kulkarni A, Banait S. Through the smoke: an in-depth review on cigarette smoking and its impact on ocular health. *Cureus*. 2023;15:10.
29. De Monardes N. La historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales. Sevilla: En casa de Fernando Diaz, 1580, f. 32r-39r.
30. Lloyd K, Sørensen K, Cardenas A, Garrison M, Meng Q. Exploring the bidirectional causal pathways between smoking behaviors and headache: a Mendelian randomization study. *Nicotine and Tobacco Research*. 2024;26:903-12.
31. Philip Morris International web page. Brand Information for Philip Morris International Products Manufactured for Sale in Spain. (Consultado el 3-4-2025.) Disponible en: https://www.pmi.com/resources/docs/default-source/ingredient-finder-pdfs/final-es-en-brand-information-apr-2023.pdf?sfvrsn=d8b74c9_2.
32. Olivé JM, González-Menacho J. Cefaleas relacionadas con marcas de tabaco. *Neurología*. 2002;17:438-42.
33. Olivé JM, González-Menacho J, Olivé Plana JM, González-Menacho S, Niebla M, Pascual V, Ubía S, et al. Características clínicas de la cefalea provocada por marcas de tabaco. *Kranion*. 2003;3:5-11.
34. González-Menacho J, Olivé Plana JM. Cefalea relacionada con consumo de tabaco: qué nos cuentan los datos de la industria tabaquera. *Kranion*. 2007;7:113-9.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Recall of Philip Morris cigarettes, May 1995-March 1996. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 1996;45:251-4.
36. González-Menacho J, Olivé Plana JM, Evangelista Zamora R, Macías Declara I, Claverías Cabrera L, Caamiña Álvarez S. Composición química del tabaco y cefalea. LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 22-25 de Noviembre de 2006. *Neurología*. 2006;21:512.
37. González-Menacho J, Plana Brell E, Olivé i Plana JM. Relación entre la cantidad de formaldehído liberado en la combustión del cigarrillo y la frecuencia de aparición de cefalea por marcas de tabaco. LXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 17-20 de noviembre de 2009. *Neurología*. 2009;24:710.
38. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, Siemens J, Deranian KL, Zhao M. TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104:13525-30.
39. Nassini R, Materazzi S, Vriens J, Prenen J, Benemei S, De Siena G. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2014;167:1-43.
40. Wantke F, Demmer CM, Tappler P, Götz M, Jarisch R. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy*. 2000;55:84-7.
41. Manzoni GC, Terzani MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache — clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia*. 2005;25:771-8.
42. Rozen TD. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. 2004;44:885-93.
43. Winsvold BS, Hagen K, Stensland S, Linde M, Ulrichsen KM, Zwart JA. Cluster headache genomewide association study and meta-analysis identifies eight loci and implicates smoking as causal risk factor. *Annals of Neurology*. 2023;94:713-26.
44. Elbadawi AS, Alhajj MN, Ahmed MB, Osman OMA, Abdalla AMA, Abdalla MA. Cluster headache and associated risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13:11.
45. Rozen TD. Linking cigarette smoking/tobacco exposure and cluster headache: a pathogenesis theory. *Headache*. 2018;58:1096-112.
46. Bastos SNMAN, Mendes AMM, Martins IG, Rodrigues LP, Rocha-Filho PAS. Cluster headache in children and adolescents: a systematic review of case reports. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021;63:1155-60.
47. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2011;12:157-72.
48. Chen TC, Leviton A, Edelstein S, Ellenberg JH. Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Arch Neurol*. 1987;44:1024-8.
49. Weinberger AH, Seng EK. The relationship of tobacco use and migraine: a narrative review. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27:39-47.
50. Kim SA, Han K, Choi S, Youn MS, Jang H, Lee MJ. Effect of smoking on the development of migraine in women: nationwide cohort study in South Korea. *JMIR Public Health Surveill*. 2024;10:e58105.
51. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of epilepsy and as a modifier of its prognosis: a review. *Epilepsy Res*. 2004;58:1-13.
52. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain*. 2003;106:81-9.
53. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2008;71:848-55.
54. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Headache prevalence and risk of stroke: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *J Headache Pain*. 2002;3:21-7.
55. Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006;46:1334-43.
56. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in pediatric and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*. 2003;28:9-15.
57. Pascual J. Prevalence of primary headaches: it is not the behavior, but still we have to pay attention to it! *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12:139-40.
58. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE). *Lancet*. 2016;388:761-75.
59. Luo J, Tang X, Li F, Wen H, Wang L, Ge S, et al. Cigarette smoking and risk of different pathological types of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;12:772373.
60. Jefferis BJ, Whincup PH, Tzoulaki I, Lawlor DA, Ebrahim S. Secondhand smoke exposure and risk of stroke in never smokers: an updated review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47:557-64.
61. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1731-7.
62. Zhang Y, He Z, Wang J, Li F, Chen J. Nicotine-induced endothelial dysfunction: role of nitric oxide synthase. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323:341-9.
63. Heeschen C, Jang JJ, Weis M, Pathak A, Kaji S, Hu RS. Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat Med*. 2001;7:833-9.
64. Zhang X, Shi J, Wang L, Wang Z, Chen X. Monóxido de carbono y apoptosis endotelial: mecanismos moleculares. *Circ Res*. 2003;92:e72-80.
65. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate, and peroxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;686:12-27.
66. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and their role in acute cerebral ischemia. *Front Biosci*. 2008;13:917-33.
67. Cho S, Rehni AK, Davea KR. Tobacco use: a major risk factor of intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke*. 2021;23:37-50.
68. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*. 2003;34:2792-5.
69. Kang Y, Kim S, Jung Y, Ko DS, Kim HW, Yoon JP, et al. Exploring the smoking-epilepsy nexus: a systematic review and meta-analysis of observational studies: Smoking and epilepsy. *BMC Med*. 2024;22:91.
70. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9:515-20.
71. Nam S, Von Stein EL, Meador KJ, Levy RJ, Gallentine W, Li Y. Pearls & oysters: exquisite response of sleep-related hypermotor epilepsy to a nicotine patch. *Neurology*. 2024;103:e209790.
72. Wilbert J. Tobacco and Shamanism in South America. Yale University Press; 1987.

73. Monardes N. Segunda parte del libro de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales. Sevilla; 1571.
74. James I. A counterblast to tobacco. Robert Barker; 1604.
75. Sartre JP. El ser y la nada. Capítulo II: Hacer y tener. Apartado II: Hacer y tener: la posesión.
76. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011;171:333-9.
77. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69:627-35.
78. Johnson AL, Dams-O'Connor K, Rapp SR, Sachs B, Swenson-Dravis D. Cigarette smoking status, cigarette exposure, and duration of abstinence predicting incident dementia and death: a multistate model approach. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;80:1013-23.
79. Lin C, Zhang Y, Chen H, Song L, Yuan Z. The brain structure underlying the nonlinear association between early-life tobacco smoke exposure and the risk for cognitive decline and dementia in adulthood: a large prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2025;25:216.
80. Basha MR, Wei W, Bakheet SA, Benitez N, Siddiqi HK, Ge YW, et al. The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and β -amyloid in the aging brain. *J Neurosci*. 2005;25:823-9.
81. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10:819-28.
82. Chang Y, Thornton V, Chaloeitoem A, Anokhin AP, Bijsterbosch J, Bogdan R, et al. Investigating the relationship between smoking behavior and global brain volume. *Biological Psychiatry Global Open Science*. 2024;4:74-82.
83. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74:1246-54.
84. Wallin C, Sholtis SB, Österlund N, Luo J, Jarvet J, Roos PM, et al. Alzheimer's disease and cigarette smoke components: effects of nicotine, PAHs, and Cd (II), Cr (III), Pb (II), Pb (IV) ions on amyloid- β peptide aggregation. *Sci Rep*. 2017;7:14423.
85. Bakulski KM, Hu H, Park SK. Lead, cadmium and Alzheimer's disease. *Genetics, Neurology, Behavior, and Diet in Dementia*. 2020;813-30.
86. Yu R, Deochand C, Krotow A, Leão R, Tong M, Agarwal AR, et al. Tobacco smoke-induced brain white matter myelin dysfunction: potential co-factor role of smoking in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;50:133-48.
87. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of Aging*. 2003;24:589-96.
88. Zhang N, Ranson JM, Zheng ZJ, Hannan E, Zhou Z, Kong X, et al. Interaction between genetic predisposition, smoking, and dementia risk: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021;11:12953.
89. Deal JA, Power MC, Palta P, Sharrett AR, Walker KA, Gross AL. Relationship of cigarette smoking and time of quitting with incident dementia and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):337-345.
90. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396:413-46.
91. Li X, Li W, Liu G, Shen X, Tang Y. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015;61:510-6.
92. Mappin-Kasirer B, Pan H, Lewington S, Kizza J, Gray R, Clarke R, et al. Tobacco smoking and the risk of Parkinson disease: a 65-year follow-up of 30,000 male British doctors. *Neurology*. 2020;94:e2132-8.
93. Wahbeh F, Restifo D, Laws S, Pawar A, Parikh NS. Impact of tobacco smoking on disease-specific outcomes in common neurological disorders: a scoping review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2022;122:10-8.
94. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*. 2007;61:504-13.
95. Emre M, De Decker C. Effects of cigarette smoking on motor functions in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. 1992;49:1243-7.
96. Perkin GD, Bowden P, Rose FC. Smoking and optic neuritis. *Postgraduate Medical Journal*. 1975;51:382-5.
97. Healy BC, Ali EN, Guttman CRG, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66:858-64.
98. Huang J, Kockum I, Stridh P. Trends in the environmental risks associated with earlier onset in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;68:104250.
99. Kim K, Ko DS, Kim JW, Lee D, Son E, Kim HW, et al. Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review, meta-analysis, and dose-response analysis. *Tobacco Induced Diseases*. 2024;22:10.18332/tid/175731.
100. Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC Neurol*. 2010;10:1-6.
101. Choi S, Krishnan J, Ruckmani K. Cigarette smoke and related risk factors in neurological disorders: an update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;85:79-86.
102. Balfour DJK, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2000;66:79-85.
103. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafó MR. The association of cigarette smoking with depression and anxiety: a systematic review. *Nicotine & Tobacco Research*. 2016;19:3-13.
104. Magee W, Clarke P. The effect of smoking on depressive symptoms. *Addictive Behaviors*. 2021;112:106641.
105. Flensburg-Madsen T, von Scholten MB, Flachs EM, Mortensen EL, Prescott E, Tolstrup JS. Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45:143-9.
106. Park SK, Kim J, Lee S, Kim H, Lee J, Kim Y. The longitudinal analysis for the association between smoking and the risk of depressive symptoms. *BMC Psychiatry*. 2024;24:364.
107. Zhang X, Wang Y, Li Z, Liu Y, Chen H, Zhao J. Association between indoor air pollution and depression: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*. 2024;14:e075105.
108. Ma G, Tian Y, Zi J, Hu Y, Li H, Zeng Y, et al. Systemic inflammation mediates the association between environmental tobacco smoke and depressive symptoms: a cross-sectional study of NHANES 2009–2018. *J Affect Disord*. 2024;348:152-9.
109. Meshkat S, Bhat V, Smith J, Lee A, Chen M, Patel R. Association of tobacco use with depressive symptoms in adults: considerations of symptom severity, symptom clusters, and sex. *PLoS One*. 2025;20:e0319070.
110. Green VR, Conway KP, Silveira ML, Reissig CJ, Kasza KA, Cohn A. Mental health problems and onset of tobacco use among 12-to 24-year-olds in the PATH study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2018;57:944-54.e4.
111. Szerman N, Peris L, Martinez-Raga J, Roncero C, Basurte-Villamor I, Vega P. Tobacco use disorder in patients with other mental disorders: a dual disorder perspective from clinical neuroscience. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1427561.
112. Stoleran IP, Mirza NR, Hahn B, Shoaib M. Nicotine in an animal model of attention. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:147-54.
113. Jacobsen LK, Picciotto MR, Heath CJ, Frost SJ, Tsou KA, Dwan RA. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *J Neurosci*. 2007;27:13491-8.
114. Mashhoon Y, Betts J, Farmer SL, Lukas SE. Early onset tobacco cigarette smokers exhibit deficits in response inhibition and sustained attention. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018;184:48-56.
115. Deby SC, Tiffany ST. Tobacco-induced neurotoxicity of adolescent cognitive development (TINACD): a proposed model for the development of impulsivity in nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research*. 2008;10:11-25.
116. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*. 2016;365:67-75.
117. Ruszkiewicz JA, Zhang Z, Gonçalves FM, Tizabi Y, Zelikoff JT, Aschner M. Neurotoxicity of e-cigarettes. *Food Chem Toxicol*. 2020;138:111245.
118. Klein AP, Yarbrough K, Cole JW. Stroke, smoking and vaping: the no-good, the bad and the ugly. *Annals of Public Health and Research*. 2021;8:1104.
119. Schiffman JS. Vaping-associated illness: a reassessment. *International Journal of Emergency Medicine*. 2024;17:107.
120. Herman M, Tarran R. E-cigarettes, nicotine, the lung and the brain: multi-level cascading pathophysiology. *The Journal of Physiology*. 2020;598:5063-71.
121. Narrett JA, Khan W, Funaro MC, Moeller JJ. How do smoking, vaping, and nicotine affect people with epilepsy and seizures? A scoping review protocol. *PLoS One*. 2023;18:e0288120.
122. Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee EJ, Chang Y, Ryu S, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *J Clin Med*. 2018;7(9):282.
123. Biedermann L, Zeitz J, Winyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59260.
124. Sublette MG, Cross TWL, Korcarz CE, Hansen KM, Murga-Garrido SM, Hazen SL, et al. Effects of smoking and smoking cessation on the intestinal microbiota. *J Clin Med*. 2020;9(9):2963.
125. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Linking smoking, coffee, urate, and Parkinson's disease — a role for gut microbiota? *J Parkinsons Dis*. 2015;5(2):255-62.
126. Khedr EM, Abdelwarith A, Ahmed MA, El-Fetoh NA, Farghaly M, Nasrdein A, et al. Alteration of gut microbiota in Alzheimer's disease and their relation to the cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2022;88(3):1103-14.
127. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA*. 2022;327(6):566-77.