

DEPENDENCIA POR EL TABACO. EL TABAQUISMO COMO ENFERMEDAD ADICTIVA CRÓNICA

José Ignacio de Granda Orive, Francisco Roig Vázquez

RESUMEN

En los últimos 25 años se han identificado los receptores primarios de casi la mayoría de las drogas de abuso, localizándolas en el cerebro, conociéndose los neurotransmisores asociados a dichos receptores. Se demostró que la activación de esas áreas se producía durante la adicción, el síndrome de abstinencia y los deseos por las drogas, se identificaron los mecanismos íntimos de la conducta de búsqueda y la dependencia física a drogas y se demostró la importancia del sistema mesolímbico de dopamina, en la disfunción adictiva producida por drogas de abuso. El presente trabajo repasa los últimos avances de la investigación sobre la adicción a la nicotina.

INTRODUCCIÓN

La adicción es una enfermedad primaria, que afecta al sistema nervioso central, y está

constituida por un conjunto de síntomas y signos característicos. El origen de la adicción es multifactorial, implicándose factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociales. Tanto la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁾ como la Asociación Americana de Psiquiatría⁽²⁾ utilizan, prácticamente como sinónimos, los términos “droga adictiva” y “droga generadora de dependencia”. Sin embargo, el término “droga adictiva” enfatiza más sobre los aspectos del comportamiento del término y es más difícil confundirlo con la dependencia física⁽³⁾. Por el contrario, la definición de “sustancia generadora de dependencia”, de la Sociedad Americana de Psiquiatría, requiere de la presencia, durante 12 meses, de tres o más de los siete criterios propuestos por la clasificación de enfermedades mentales⁽²⁾ (Tabla 1). El tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica, perteneciente al grupo de las adicciones, y

TABLA 1. Criterios de dependencia a la nicotina propuestos por la clasificación de enfermedades mentales DSM-IV

Tolerancia: que implica la disminución del efecto obtenido con una dosis constante de la droga, lo que hace que se incremente progresivamente la dosis para obtener el grado de satisfacción deseado

Privación: que implica la aparición de un síndrome de abstinencia ante la falta de la droga

Fumar una cantidad mayor, o por un período de tiempo mayor del que se desea

Tener un deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir la cantidad que se fuma

Utilizar considerables períodos de tiempo obteniendo o usando tabaco

Rechazar o despreciar oportunidades sociales y de trabajo por fumar

Continuar fumando aun a sabiendas del daño que ocasiona a la salud

catalogada por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la *American Psychiatric Association* (1994)⁽²⁾. En esta categoría se incluye la dependencia nicotínica y el síndrome de abstinencia provocado por la falta de nicotina. Han sido excluidos del mismo el abuso de la nicotina, pues los problemas psicosociales con significación clínica por abuso de nicotina son raros, así como la intoxicación nicotínica.

Las causas de la adicción son complejas, múltiples e interaccionan de una manera complicada para producir el desorden adictivo. Cada persona es distinta y muestra diferentes matices del problema de modo que es necesario individualizar cada caso. Factores biológicos, genéticos, psicológicos y de personalidad, socio-culturales y familiares, se unen en una interacción multi-sistémica produciendo primero la predisposición, luego la exposición y, por fin, la consolidación. En los últimos 25 años se han identificado los receptores primarios de casi la mayoría de las drogas de abuso, localizándolas en el cerebro, conociéndose los neurotransmisores asociados a dichos receptores. Se demostró que la activación de esas áreas se producía durante la adicción, el síndrome de abstinencia y los deseos por las drogas, se identificaron los mecanismos íntimos de la conducta de búsqueda y la dependencia física a drogas y se demostró la importancia del sistema mesolímbico de dopamina, en la disfunción adictiva producida por drogas de abuso. Algunas características de la personalidad juegan un papel en el desarrollo de la adicción como son una baja tolerancia a la frustración y la dificultad de vencer los sentimientos propios. También la familia tiene un papel pues se generan patrones disfuncionales de interacción que predisponen al desarrollo de las adicciones⁽⁴⁾. Se conoce, por recientes investigaciones, que en la adicción se implica también una causa genética; parece ser que existen ciertos adictos que presentan una predisposición a la adicción que, en el caso de la nicotina, tiene relación con el gen responsable de su metabolismo⁽⁵⁾.

Los cambios bioquímicos observados en el cerebro del adicto marcan la compulsión observada en los episodios de uso descontrolado. Los neurotransmisores cerebrales son sustancias químicas responsables de la motivación, las emociones o los instintos, y median en los estados de ánimo provocando euforia o desengaño. Debido a las drogas o mecanismos de excitación extrema, los neurotransmisores son producidos en exceso o se reducen exageradamente. Los principales neurotransmisores implicados son la dopamina, que es predominante en las áreas de recompensa mesolímbica, mediando en las respuestas de euforia y estimulación cerebral; las endorfinas que se producen en áreas mesolímbicas y mesocorticales y median en las respuestas a los estímulos dolorosos, regulación de la temperatura y la ingestión de agua y alimentos; el ácido gamma amino butírico (GABA) que se encuentra en la amígdala cerebral, el bulbo olfatorio, el telencéfalo ventral y el globo pálido, que también están implicados en la respuesta adictiva. Se piensa actualmente que todos los neurotransmisores juegan algún papel en las manifestaciones adictivas^(4,6).

Tenemos que decir que, claramente, la nicotina es adictiva, caracterizándose el fumador por la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las negativas consecuencias para su salud. A lo anterior tenemos que añadir otros factores asociados, como son su fácil adquisición, las pocas consecuencias legales y sociales por su uso, y los métodos tan sofisticados de negocio y publicidad que utilizan las empresas tabaqueras. El tabaco es, por lo tanto, un medio para que el fumador tome nicotina y se proporcione el beneficio de los efectos de ésta y evite lo desagradable del síndrome de abstinencia, lo que plenamente encaja en el concepto de droga, pudiéndolo definir como dependencia. La Organización Mundial de la Salud define la dependencia de sustancias como “un patrón de conducta en el que el empleo de un agente psicoactivo determinado recibe una prioridad notablemente más elevada sobre las otras conductas que antes

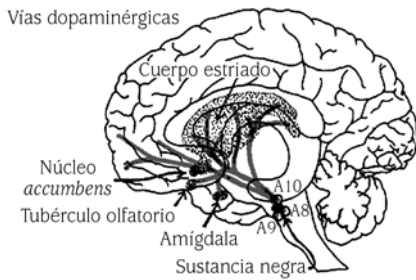


FIGURA 1. Vías mesolímbicas dopaminérgicas cerebrales. Tomada de: http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/htm/sec_10.htm

tenían un valor mucho más elevado”, es decir, que la sustancia pasa a tomar el control de la conducta⁽⁷⁾.

La nicotina cumple todos los criterios que una sustancia debe presentar para ser considerada psicoactiva. El consumo es más prolongado en el tiempo o en mayor cantidad de lo que inicialmente fue previsto, existe el deseo de abandonar el consumo e incluso se ha intentado en varias ocasiones el dejarlo previamente, empleo a diario de mucho tiempo en procesos relacionados con el consumo de la sustancia, incluso limitando las actividades diarias, mantenimiento del consumo aun cuando se conozcan ya efectos nocivos por la misma, progresiva aparición de tolerancia y el desencadenamiento del síndrome de abstinencia al intentar dejarlo⁽⁸⁾. Por lo tanto, la nicotina es una droga psicoactiva, generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas.

La nicotina es capaz de producir gradualmente alteraciones en la función cerebral en respuesta a períodos prolongados de exposición. Estas alteraciones cerebrales se convierten en constantes. Los cambios persisten en el tiempo al interrumpir la administración de la sustancia. Tanto la tolerancia como la reducción de los efectos de la droga requieren la administración repetida o el aumento de dosis para mantener los mismos daños. Dentro de las acciones neurobiológicas del tabaco

se destaca su acción sobre la vía mesolímbica (Fig. 1), la más relacionada con la adicción nicotínica. Los cuerpos neuronales de esta vía se localizan en el área tegmental ventral y proyectan sus axones hacia el núcleo accumbens, en el que se diferencian dos zonas: la periférica y el núcleo. Esta última está implicada en el proceso de la adicción. La nicotina, por lo tanto, liberaría dopamina en el núcleo central del accumbens, al activar los receptores de la vía⁽⁸⁻¹⁰⁾. En la fase de abstinencia nicotínica se produce un déficit de dopamina a nivel del núcleo accumbens. Todo lo anterior habla a favor de la participación del sistema dopaminérgico en la generación de dependencia. Por otra parte, la vía amigdalina del sistema noradrenérgico también participa en el proceso de adicción nicotínica, al activar la nicotina la síntesis de noradrenalina. El sistema glutaminérgico, cuyo mecanismo de acción es por la vía dopaminérgica a través de los aminoácidos excitadores, también desempeña un papel en el proceso de la adicción, al ser activados por la nicotina⁽⁸⁾. La historia natural de la adicción es la de un trastorno crónico recidivante.

Por lo tanto, la nicotina genera dependencia, considerada como enfermedad crónica, y ser dependiente es aquello de lo que no es fácil prescindir. Podríamos definir la dependencia como un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos neurobiológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia⁽¹⁰⁾. Lo característico de toda dependencia es la existencia de una compulsión (sensación subjetiva relativamente objetivable) a seguir tomando la sustancia de forma crónica o continuada. La dependencia es un fenómeno que presenta una enorme variabilidad interindividual, pero no es un fenómeno de todo o nada sino que es un síndrome que presenta diversos grados. Al conjunto de características que determinan la probabilidad de que, en unas determinadas circunstancias, una sustancia sea autoadministrada se le denomina potencial de re-

forzamiento; las sustancias con un alto poder reforzador son muy adictivas. Una sustancia es muy adictiva si muchas personas que entran en contacto con ella quedan enganchadas pero, por otra parte, también una sustancia es muy adictiva, si quienes se convierten en dependientes de ella, sean muchos o pocos, quedan muy enganchados⁽¹⁰⁾. Una dependencia es, por lo tanto, un trastorno conductual crónico y, para que una persona pueda abandonar esta enfermedad crónica, lo primero que debe pasar es que la persona considere el que es necesario dejarlo. Todo abandono de una dependencia implica en primer lugar la desintoxicación, que es en la que el paciente deja de consumir la sustancia objeto de la dependencia y permanece sin experimentar el síndrome de abstinencia. Ahora bien, se tiende a pensar que la dependencia estaría solucionada sólo una vez que el problema del síndrome de abstinencia esté solventado. Esto no es así del todo, pues en el tratamiento de una dependencia también es importante la deshabituación. En él el paciente debe efectuar un aprendizaje de estrategias que le permitan enfrentarse, con probabilidad de éxito, a los factores que tenderían a condicionar un nuevo consumo. Estos dos procesos, el de desintoxicación y el de deshabituación, se realizan simultánea o consecutivamente⁽¹⁰⁾.

FACTORES IMPLICADOS EN LAS DROGAS DE ABUSO

1. *Propiedades farmacológicas y psicoquímicas de las drogas*: tanto las propiedades farmacológicas como las psicoquímicas de las drogas tienen su importancia en cómo las sustancias son consumidas. La liposolubilidad facilita y aumenta el paso de la droga a través de la barrera hematoencefálica, la solubilidad facilita su inyección, su volatilidad favorece su inhalación y su resistencia al calor favorece el que pueda ser fumada. Características como una rápida absorción y la intensidad del efecto incrementan la necesidad de la droga; en este sentido, sustancias que alcancen grandes

dosis en poco tiempo en el cerebro y con una vida media corta son preferidas como drogas de abuso⁽⁵⁾.

2. *Desórdenes psiquiátricos y de personalidad*. Los trastornos de la personalidad, como las enfermedades psiquiátricas, son un condicionante mayor del abuso de drogas. Tanto la búsqueda de situaciones de riesgo como los contextos novedosos favorecen el consumo de drogas de abuso; es conocido que en las personas con adicciones es más frecuente el poli-consumo. La esquizofrenia, la enfermedad bipolar, la depresión, los desórdenes hiperactivos y de atención, están asociados con un incremento del consumo y uso de drogas psicoactivas siendo, por lo tanto, su manejo y tratamiento mucho más complicados^(5,11).

3. *Factores genéticos*. El gran desarrollo de la genética molecular a finales de la década pasada ha permitido desvelar el genoma humano, con lo que se han caracterizado más rápidamente los genes que codifican las proteínas implicadas en los circuitos de adicción a drogas y en el metabolismo de la nicotina⁽¹²⁾. Existen factores genéticos que tienen influencia en el metabolismo y efecto de las drogas y contribuyen al riesgo de la adicción. Varios estudios han permitido localizar varias regiones del genoma; los cromosomas 2, 5, 9, 11, 17, 19, 22 y X podrían estar implicados en el metabolismo de la nicotina y la adicción al tabaco⁽¹³⁾. Pacientes, con déficit del citocromo P-450 2A6, alelos *2 y *4 (que tienen efectos sobre el metabolismo de la nicotina) fuman menos cigarrillos y son menos propensos a generar dependencia por la nicotina que aquellos que son homocigotos para esos alelos⁽³⁾.

EFFECTOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA NICOTINA

Receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina

La nicotina posee unas propiedades neuro-psico-farmacológicas propias, al relacionarse con diferentes sistemas de neurotransmisión en el sistema nervioso central⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. La nicoti-

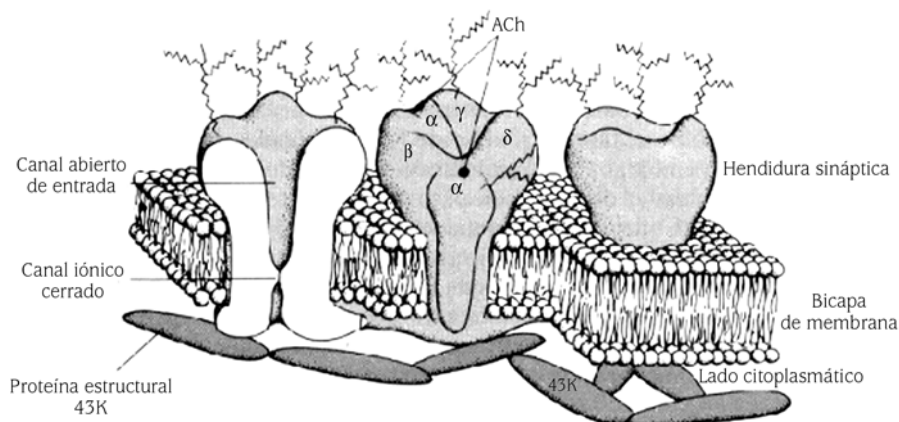


FIGURA 2. Receptores cerebrales de acetilcolina. Tomada de: www.biopsicología.net/fichas/page_86.html.

na se une a receptores en el cerebro que ya fueron identificados hace varios años. Experimentos realizados sobre preparaciones musculares para análisis electrofisiológicos, además de modelos con el órgano eléctrico de la raya Torpedo (que son ricos en receptores proteicos) dieron como resultado la diferenciación de los receptores musculares nicotínicos de acetilcolina (nAChR)⁽¹⁸⁾. Los nAChR (Fig. 2) pertenecen a una superfamilia de canales iónicos que incluyen la glicina, el GABA_A y la 5-HT₃, y están compuestos por cinco subunidades homólogas polipeptídicas unidas en forma de roseta alrededor de un canal central acuoso. La combinación de las diferentes subunidades produce los diferentes subtipos de receptores, para esta unión se precisa de la cooperación de dos moléculas de acetilcolina para poder abrir así el canal iónico, por un mecanismo alostérico. La diferencia principal radica entre receptores homo-oligoméricos y éstos están formados por la combinación de subunidades $\alpha\beta$. Son posibles muchas combinaciones de subtipos $\alpha 2$ - $\alpha 6$ y $\beta 2$ - $\beta 4$, pero muchos de estos subtipos comparten similares propiedades farmacológicas y fisiológicas. Sólo se reconocen, en la actualidad, las subunidades $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$ como capaces de formar receptores homo-oligoméricos, y solamente es la subunidad $\alpha 7$ la que está distribuida

extensamente por el sistema nervioso central de los mamíferos⁽¹⁹⁾. Hasta la actualidad se han identificado doce subunidades de genes de nAChR, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$ ^(20,21). La contribución de cada una de las subunidades a la respuesta celular ha sido estudiada mediante el empleo de agonistas y antagonistas selectivos. El agonista natural principal de estos receptores es la acetilcolina, pero la nicotina, que es algo externo, también es un agonista. Una vez que se unen los agonistas, la subunidad entra en una conformación abierta del canal iónico, lo que produce un paso acuoso a través de la membrana para cationes externos. Después de un par de milisegundos, se produce una transformación del canal que hace que éste se cierre, entrando el receptor en una conformación de descanso o de desensibilización, lo que hace que no responda al agonista. La velocidad de activación, la corriente iónica del canal, el cambio desde la desensibilización a la recuperación de la misma, los controles farmacológicos y reguladores de la respuesta de los agonistas dependen de la composición de los receptores así como de otros factores locales^(19,20). Por ejemplo, el receptor $\alpha 7$ presenta una mayor cinética y permeabilidad al calcio que otros receptores, el receptor $\alpha 4\beta 2$ tiene una alta afinidad por la nicotina. Para agregar una mayor complejidad, los tres estados de

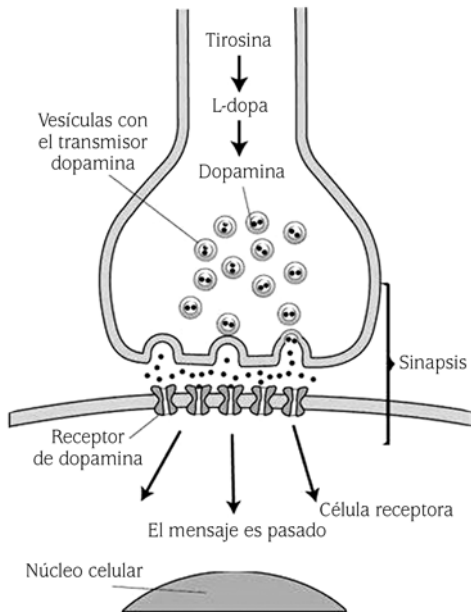


FIGURA 3. Sinapsis de neuronas dopaminérgicas. Tomada de <http://www.tabaquismo.freehosting.net/nicotina/ADICIONNICOTINA.htm>.

conformación básicos (cerrado, abierto y desensibilizado) no explican completamente la conducta cinética del receptor; en particular el estado de desensibilización puede abarcar más de un tiempo de espera, largo y corto. El proceso completo es dinámico, en cada momento los estados de conformación dependen de la diferente energía libre que los separe. Es importante saber que si examinamos la función de los receptores y los efectos de fumar, hay que considerar la probabilidad de que un receptor esté en un determinado estado de conformación, y esto depende de la concentración del agonista, y del tiempo de exposición. La acetilcolina es liberada, por un par de milisegundos, en el espacio sináptico (Fig. 3) en una concentración que es aproximadamente de 1 mM, siendo después hidrolizada por la acetilcolinesterasa. Este rápido pulso del agonista hace que se produzca una activación sincronizada de los receptores cercanos sin prácticamente desensibilización de los receptores. Por el contrario, la nicotina llega más

lentamente a una concentración cercana a 0,1 μM , siendo presentada al receptor durante más tiempo. Esta larga exposición del receptor a una baja dosis de un agonista favorece el estado de desensibilización sin activación, ya que la desensibilización tiene una mayor afinidad por el agonista que el resto de las formas abiertas. El hecho de la mayor afinidad del receptor desensibilizado al agonista y el cambio de distribución del receptor a través de los diferentes estados de conformación explican lo que ocurre con el uso de la nicotina⁽¹⁹⁾. Los receptores de la nicotina pueden existir a lo largo de la superficie de la célula como no funcionantes, o pueden encontrarse en un estado largo de desensibilización. El conocimiento de los estados de conformación desensibilizados que se perpetúan en el tiempo son de una especial importancia para entender las fases del síndrome de abstinencia y el desarrollo de tolerancia, es decir, que el receptor recobra de una forma lenta un estado funcional desde un estado de desensibilización no funcional⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Mecanismos nicotínico-colinérgicos en el cerebro

Las neuronas colinérgicas se proyectan a través del sistema nervioso central, invirtiendo casi todo el cerebro, aunque existe un pequeño número de neuronas colinérgicas en cada área neural, es decir, que la actividad de un pequeño grupo de neuronas influye en diversas estructuras neuronales. Aunque el cuerpo de células colinérgicas está distribuido en un eje continuo que se extiende desde la espina dorsal y el tallo cerebral hasta la base del telencéfalo, existen dos subsistemas colinérgicos mayores. Uno comienza en la base del cerebro y extiende anchas proyecciones a través del córtex y del hipocampo. El segundo sistema colinérgico mayor comienza en neuronas del tegmento pedunculopontino y pontino laterodorsal. Estos sistemas descienden e invierten el tallo cerebral, e incluso, hacia arriba, alcanzan el tálamo y zonas del medio cerebro incluyendo neuro-

nas dopaminérgicas de la sustancia negra y el área tegmental ventral⁽¹⁹⁾.

En el momento actual, el papel de los nAChRs en el sistema nervioso central es facilitar la liberación de neurotransmisores. La activación de los nAChRs presinápticos inicia un cambio en el potencial de membrana con una señal intracelular debida al aumento del calcio. La magnitud y la señal del cambio en el potencial de membrana o de la señal a través del calcio depende de los diferentes subtipos de receptores que estén presentes y si estos se encuentran activados o desensibilizados^(19,21). Generalmente la liberación de neurotransmisores se debe sobre todo al receptor $\alpha 7$, pues es el más permeable al calcio. La transmisión sináptica nicotínica rápida produce corrientes excitatorias pequeñas en diversas áreas cerebrales. Lo anterior es debido a que las proyecciones y sinapsis colinérgicas se encuentran extendidas con escasa densidad en varias zonas cerebrales. La nicotina del tabaco se distribuye por todo el cerebro y alcanza receptores sinápticos y no sinápticos, teniendo influencia en varias regiones cerebrales. La nicotina actúa sobre los receptores nicotínicos presinápticos que se encuentran preferentemente en el *locus niger*, *núcleo accumbens*, hipocampo, terminaciones nerviosas motoras, etc., y sobre los receptores postsinápticos de la sustancia negra, locus coeruleus, núcleo intercaudado, núcleo de Meynert, células de Reins-haw, terminaciones sensitivas del sistema nervioso simpático y parasimpático. Se ha observado un aumento en la densidad de los receptores nicotínicos en diferentes áreas cerebrales de fumadores que son clave en la regulación de las funciones cognoscitivas y afectivas. Este aumento de densidad de receptores podría ser el reflejo de un proceso adaptativo a la prolongada desensibilización del receptor nicotínico que posiblemente influya en la tolerancia y adicción⁽¹⁴⁾.

Los receptores nicotínicos tienen también importancia en la plasticidad cerebral y en su desarrollo. La densidad y distribución de los receptores nAChRs varían durante el desarro-

llo, pudiendo influir en el proceso celular a través de una actividad de señal calcio-dependiente. Fumar en el embarazo produce una disminución del aprendizaje y puede aumentar las psicopatologías en la descendencia. La nicotina, a través de la leche, llega al neonato, incrementando la exposición directa a la droga, y existen evidencias de que la leche altera la proliferación celular y su diferenciación, afectando a la actividad sináptica⁽¹⁹⁾.

Influencia de la nicotina en las neuronas dopaminérgicas

Aunque son muchos los factores psicofarmacológicos que contribuyen a la adicción, el sistema dopaminérgico ha recibido mucha atención por su importancia en la recompensa. En la actualidad el sistema de recompensa y la motivación están lejos de ser comprendidos en su totalidad, siendo un campo activo de la investigación teórica y experimental. De todas maneras, se conoce el papel del sistema dopaminérgico en funciones motoras y del conocimiento así como en los despertares y en el proceso de recompensa y reforzamiento de la conducta. El sistema dopaminérgico mesolímbico es importante en la adquisición de conductas que están reforzadas por estímulos ambientales externos o por estímulos inapropiados debidos a drogas. Una vía importante dopaminérgica es la originada en el área tegmental ventral que proyecta vías hacia el córtex prefrontal, el tubérculo olfatorio, la amígdala, la región septal y el núcleo estriado que incluye el *núcleo accumbens*. El papel en la adicción del sistema mesolímbico está soportado por diferentes hallazgos entre los que se encuentran el hecho de que la nicotina incrementa la dopamina en el *núcleo accumbens*, lo que refuerza el uso de la droga, sobre todo en la fase de adquisición de la adicción. Bloquear la liberación, en ratas, de dopamina, mediante antagonistas específicos, atenua el mecanismo de recompensa, lo que hace que las ratas reduzcan la propia administración de la droga. Se ha observado experimentalmente, en cortes de cerebro de rata,

que la concentración de nicotina obtenida del tabaco activa los receptores nAChRs de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, modulándolas. Más allá aún, se ha observado que la nicotina ayuda a iniciar la plasticidad sináptica en el área tegmental ventral mediante la liberación del aminoácido glutamato. Se produce, por lo tanto, una potenciación sináptica alargada debida al relevo, en la depolarización postsináptica, del magnesio que bloqueaba los receptores glutamatérgicos subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), por el glutamato. Existe una sensibilización conductual inducida por la nicotina, y por lo tanto del tono glutamatérgico en las proyecciones del área tegmental ventral sobre la corteza y la amígdala, que a su vez repercute en la actividad neuronal del área tegmental ventral y del *núcleo accumbens*, ya que las fibras glutamatérgicas proyectan de nuevo vías hacia estructuras mesolímbicas. El sistema glutamatérgico participa, a través de los receptores NMDA, en el aprendizaje-memoria, trastornos de ansiedad y angustia, así como en la sensibilización conductual, tolerancia y dependencia de las drogas^(14,19-21).

La nicotina aumenta la dopamina a nivel del área tegmental ventral; esta activación está mediada preferentemente por receptores $\beta 2$ de acetilcolina. En pocos minutos, y sobre todo por la alta afinidad del receptor $\alpha 4\beta 2$ desensibilizado, se produce la estimulación directa de la nicotina. Estudios recientes han observado que una inyección directa de nicotina eleva la dopamina por espacio de dos horas, lo que sustenta el efecto y mantiene la señal de la dopamina ya que existe un estrecho rango de respuesta de las neuronas dopaminérgicas. En muchas neuronas la desensibilización de los receptores nAChRs es rápida y fuerte, lo que causa que la descarga inducida por la nicotina termine en pocos minutos, pero en unas pocas neuronas la desensibilización es más completa y una sola y única dosis de nicotina prolonga la descarga⁽²¹⁾.

Los resultados anteriores sugieren que la nicotina altera el mecanismo sináptico del esce-

nario celular del área tegmental ventral. La nicotina activaría las neuronas dopaminérgicas preferentemente a través del receptor $\beta 2$ de acetilcolina que está distribuido en la superficie de toda célula. Debido a que la nicotina inicialmente excita y depolariza las neuronas dopaminérgicas, el magnesio de los receptores NMDA es relevado. Al mismo tiempo, la nicotina libera glutamato sobre todo a través de receptores $\alpha 7$ de acetilcolina. El glutamato así liberado es capaz de activar los receptores NMDA postsinápticos por lo que puede producir una alargada potenciación de las vías aferentes hacia neuronas dopaminérgicas. Por ello, en pocos minutos, la mayoría de los receptores $\beta 2$ del soma de las neuronas dopaminérgicas son desensibilizados cesando mucha de la estimulación de la nicotina, pero la potenciación excitatoria de las vías glutamatérgicas aferentes continúa afectando a las neuronas dopaminérgicas. Además, los receptores presinápticos $\alpha 7$ de acetilcolina son menos susceptibles que los receptores $\alpha 4\beta 2$ del cuerpo neuronal a la desensibilización por pequeñas dosis de nicotina⁽²¹⁾.

El sistema dopaminérgico se encuentra relacionado, por lo tanto, con los efectos estimulantes psicomotores y con los procesos de refuerzo del aprendizaje incentivado (circuitos de recompensa) y, de esta manera, está íntimamente relacionado con las acciones de todas las sustancias adictivas a través del sistema mesolímbico dopaminérgico. El uso continuado de nicotina produce cambios en el funcionamiento neuronal del sistema dopaminérgico, que se manifiestan al interrumpir su administración provocando los efectos contrarios por lo que mediatizan la conducta adictiva.

Modulación nicotínica de la transmisión gabaérgica en el área tegmental ventral

Además de los estímulos excitatorios externos que reciben las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, éstas también están sujetas a una estimulación negativa relacionada predominantemente con estímulos gabaé-

gicos. Los estímulos gabaérgicos provienen de proyecciones de neuronas locales y de fibras provenientes del núcleo accumbens y del núcleo pálido ventral. Cuando la nicotina alcanza el área tegmental ventral los receptores de acetilcolina que se expresan mediante el ácido gamma-aminobutírico (GABA) del núcleo de las neuronas son activados y producen un incremento en la tasa de descargas de dichas neuronas. Estos receptores son preferentemente del tipo $\alpha 7$ y que probablemente contengan subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$. Cuando la nicotina es aplicada a dichos receptores se produce un incremento transitorio de la carga inhibitoria hacia las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral. Este resultado explicaría probablemente el efecto excitatorio de la nicotina mientras se produce la transmisión gabaérgica. Los receptores de GABA también se desensibilizan rápidamente, por lo que la actividad aumentada de las neuronas gabaérgicas se aplaca y la carga inhibitoria sobre las neuronas dopaminérgicas disminuye. La desensibilización no solamente previene la futura activación de los receptores de acetilcolina a la nicotina, sino que además evita la contribución de dichos receptores a la señal endógena colinérgica. Las cargas colinérgicas del área tegmental ventral que provienen del núcleo laterodorsal y pedunculopontino tegmental afectan selectivamente a neuronas no dopaminérgicas y a un grupo de dopaminérgicas. Las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral son sólo alcanzadas de forma difusa por proyecciones colinérgicas. Cuando prácticamente la totalidad de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral son expresadas por receptores de acetilcolina, un 5% de las neuronas reciben proyecciones colinérgicas. Este control colinérgico de las interneuronas inhibitorias es similar al de la inervación colinérgica de las interneuronas del hipocampo. La función de los receptores de acetilcolina no sinápticos de las neuronas dopaminérgicas permanece desconocida hasta el momento actual, aunque podrían contribuir a la comunicación intercelular vía transmisión no sináptica. El prevenir el des-

censo de la acetilcolina, en cortes de cerebro, experimentalmente, incluyendo el área tegmental ventral, con un inhibidor de la colinesterasa, incrementa la excitabilidad de las neuronas gabaérgicas, lo que es similar al efecto de una perfusión de nicotina. Esto soporta la idea de que existe una carga colinérgica funcional sobre el área tegmental ventral, lo que puede afectar a la transmisión gabaérgica⁽²⁰⁾.

La conducción colinérgica sobre las neuronas gabaérgicas del área tegmental ventral puede ser inhibida con la aplicación de un antagonista de los receptores de acetilcolina o con la desensibilización debida a la exposición a la nicotina. En ambos casos la pérdida de la actividad de los receptores de la acetilcolina, no sólo inhibe los efectos estimuladores de la nicotina sobre la actividad gabaérgica, sino que, además, en la mayoría de las neuronas gabaérgicas provoca una reducción de la actividad por debajo de su media. Como resultado de lo anterior, las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral recibirán menos carga inhibitoria gabaérgica, de la que recibían antes de la llegada de la nicotina, lo que las hará más activas.

Es decir, que la carga excitatoria, de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, que está acrecentada por la nicotina, mientras que la expresada por las neuronas gabaérgicas está deprimida. Por otro lado, si la neurona dopaminérgica es depolarizada suficientemente, la incrementada transmisión glutamatérgica puede inducir una potenciación prolongada de esta carga. Resumiendo, la acción de la nicotina sobre los diferentes tipos de neuronas dopaminérgicas, gabaérgicas y glutamatérgicas con receptores de acetilcolina en el área tegmental ventral, facilitan la activación y la desensibilización que actúan conjuntamente para aumentar la actividad de las neuronas dopaminérgicas de manera persistente.

Sistema noradrenérgico

Su vía de origen se encuentra en pequeños grupos de neuronas en el tronco cerebral,

siendo el mayor el *locus coeruleus*. Desde este último se emiten proyecciones que van a inervar importantes estructuras como el hipocampo, hipotálamo, tálamo, septo cerebral, cerebelo, neocórtex y amígdala. Todo este sistema se encuentra muy relacionado con los estados de ansiedad y respuestas emocionales. El principal neurotransmisor es la noradrenalina, que se forma en el cerebro a partir de la tiroxina. La noradrenalina es liberada en el espacio intersináptico actuando sobre receptores específicos. Se ha comprobado que cuando una persona fumadora y adicta deja de fumar y descienden en sangre los niveles de nicotina, se produce una respuesta anormal en el *locus coeruleus*, produciéndose una descarga anormal de noradrenalina. El *locus coeruleus* se activa en situaciones de estrés, y la administración de nicotina incrementa sus descargas neuronales activando el eje hipotálamo-hipofisario a través del sistema noradrenérgico causando la liberación de la hormona adrenocorticotropa y de la hormona liberadora de corticotropina⁽¹⁴⁾.

Hipótesis del efecto celular cerebral de la nicotina

Inicialmente el cerebro esta libre de nicotina y los receptores colinérgicos responden normalmente a la actividad sináptica colinérgica. Cuando la nicotina llega por primera vez, los receptores colinérgicos se activan, causando la depolarización y descarga de las neuronas. Este proceso ocurre en todo el cerebro con diversas consecuencias: se activan las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, lo que incrementa la dopamina en el *núcleo accumbens*. Este hecho produce un reforzamiento de la conducta. Comienza inmediatamente la desensibilización de los receptores de acetilcolina, lo que disminuye el impacto ocasionado por la nicotina, lo que está implicado en el fenómeno de la tolerancia. Sin embargo, la desensibilización no es completa, ya que existe una importante variabilidad de la misma según el tipo de receptores, lo que

significa diferentes niveles de desensibilización de las neuronas⁽¹⁹⁾.

La desensibilización de los receptores de acetilcolina produce otros efectos, ya que la liberación y eliminación de la acetilcolina en la sinapsis es normalmente muy rápida, no siendo la desensibilización un hecho importante. De todas maneras se ha estudiado el hecho de que concentraciones de colina en el cerebro pueden producir una ligera activación y una gran desensibilización de algunos tipos de receptores nAChRs. Igualmente, los receptores de acetilcolina de sinapsis colinérgicas con descargas rápidas tienen más posibilidades de desensibilizarse. Estos receptores se exponen a la acetilcolina y a la nicotina a la vez, lo que aumenta la probabilidad de la desensibilización. Debido a lo anterior, el fumar disminuye la ganancia de la información que proviene de la vía de la sinapsis colinérgica ya que menos receptores de acetilcolina son capaces de responder a la liberación de acetilcolina. Es decir, que la nicotina no sólo envía inadecuada información al sistema dopaminérgico mesolímbico (sistema de refuerzo de la conducta adictiva) sino que disminuye la amplitud del proceso de información de la vía colinérgica^(19,21).

Otro aspecto importante en personas fumadoras durante largo tiempo es el hecho del incremento del número de receptores de acetilcolina en el cerebro de humanos, ratas y ratones. El incremento es, sobre todo, de receptores de acetilcolina, preferentemente los subtipos con una mayor afinidad por la nicotina; sobre todo los subtipos $\alpha 4\beta 2$. Aunque este hecho no ha sido del todo explicado, el incremento de los receptores podría deberse a que la exposición prolongada a la nicotina produce una mayor frecuencia de entrada en el estadio de desensibilización. En este estadio el receptor es cambiado en la célula más lentamente lo que aumentaría el número de ellos. Cuando en el sujeto se elimina la nicotina de los receptores, éstos se recuperan del estado de desensibilización, y este exceso de receptores produce una mayor excitabili-

dad del sistema colinérgico nicotínico en el fumador. Esta hiperexcitabilidad podría ser la causa del deseo y agitación del fumador para encender el siguiente cigarrillo. En parte el siguiente cigarrillo “medica” al fumador de la desensibilización del excesivo número de receptores de acetilcolina manteniéndoles en un número más adecuado⁽¹⁹⁾.

Uniendo toda esta información, se puede especular sobre los patrones comunes en la conducta de fumar. Muchos fumadores comentan que el primer cigarrillo de la mañana es el más placentero, ya que tras la noche los niveles de nicotina están muy bajos en el cerebro. Por ello, el primer cigarrillo activa los receptores de acetilcolina de una manera más fuerte, probablemente por liberar una gran cantidad de dopamina, e influyendo de esta manera en la obtención de un momento placentero. Después de unos pocos cigarrillos se produce una mayor desensibilización que afecta de diferente manera a los distintos subtipos de receptores de acetilcolina, afectando a la plasticidad sináptica, lo que contribuye a los cambios observados en las adicciones. Los cigarrillos son fumados a lo largo del día debido al sistema de recompensa y por la agitación que aparece, en parte, por el exceso de receptores y por la hiperexcitabilidad de las sinapsis colinérgicas. Cuando el fumador deja de fumar, el número de receptores disminuye a niveles de no fumadores^(15,19,21).

ASPECTOS MÁS RECIENTES DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA NICOTINA

La investigación actual sobre la neurobiología de las adicciones se desarrolla con una gran intensidad en la última década. Existen varios trabajos, en el último año, que intentan profundizar más en los aspectos intrínsecos neurocerebrales de la adicción a la nicotina, queriendo conocer sus aspectos más íntimos, tanto desde un punto de vista neuroquímico como genético.

En el trabajo de Arnold et al.⁽²²⁾ en el que se analizan en ratas los efectos en el flujo de liberación de los receptores de acetilcolina del

cortex frontal, tras la administración sistémica repetida de nicotina, se observa un incremento del 90% del flujo de salida de los receptores, manteniéndose la liberación con el consumo en el tiempo. Se observó que la liberación de los receptores es inhibida por la mecamilamina en los primeros días pero esta inhibición se mantiene de una forma parcial con el paso del tiempo.

Se consideran los receptores de acetilcolina de las neuronas dopaminérgicas como dianas terapéuticas potenciales en el tratamiento de la adicción a la nicotina. En este sentido podrían existir diferencias por las diferentes subunidades de las que se componen los receptores de acetilcolina; en el trabajo de Champ-tiaux et al.⁽²³⁾ se determinan tres diferentes tipos heteroméricos de receptores de acetilcolina en neuronas dopaminérgicas. Estos autores encuentran que el subtipo de receptor $\alpha 6\beta 2$ esta localizado en las terminaciones dopaminérgicas pero no contribuye de una manera importante a la liberación de sustancias al administrar la nicotina. Por el contrario, el receptor $\alpha 4\beta 2$ representa la mayoría de los receptores funcionales heteroméricos de acetilcolina en el cuerpo de las neuronas dopaminérgicas. La combinación de receptores de acetilcolina $\alpha 6\beta 2$ y $\alpha 4\beta 2$ podría mediar la modulación colinérgica endógena de la liberación dopaminérgica a nivel de sus terminaciones, contribuyendo el receptor $\alpha 4\beta 2$ en el refuerzo nicotínico de la conducta. El mismo grupo realiza una exhaustiva revisión⁽²⁴⁾ en la que analizan los conocimientos actuales sobre los receptores cerebrales y su posible aplicación al tratamiento de la cesación tabáquica. En este intento de conocer más profundamente la raíz de la adicción a la nicotina incluso existen trabajos en los que se analiza la expresión de los receptores dopaminérgicos por separado en el núcleo putamen-caudado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio de ratas. Efectivamente, en el trabajo de Bahk et al.⁽²⁵⁾, al analizar lo anterior intentando definir los efectos del consumo de nicotina en los receptores dopaminérgicos, encuentran que

en el grupo de ratas fumadoras se produce un incremento en el número de los receptores tanto en el núcleo putamen-caudado como en el accumbens y menos en el tubérculo olfatorio; en cambio, en el grupo de ratas a las que se administra la nicotina de forma oral (3 mg al día), aunque también se observa un incremento numérico de los receptores, éste es menor que en el grupo de ratas fumadoras. Lo anterior sugiere un efecto de la nicotina en los receptores dopaminérgicos en términos de autorregulación de los mismos.

Ya hemos comentado que la investigación de la neurobiología de la adicción a la nicotina tiene como finalidad principal el buscar nuevas dianas en el tratamiento de la misma. En el trabajo de Paterson et al.⁽²⁶⁾ utilizan conocidos agonistas de los receptores del ácido γ aminobutírico – B (GABA – B), para determinar el efecto sobre la autoadministración de nicotina en ratas. Para ello sometieron a un grupo de ratas a la administración intravenosa progresiva y pautada de diversas dosis de nicotina y observaron, en los grupos a los que a la vez se les inyectó baclofen y CGP44532 (agonistas de los receptores del GABA-B) un descenso en la autoadministración de nicotina, manteniéndose estable la autoadministración en las que no se les habían suministrado los agonistas. Entre otras cosas en el trabajo se concluye el gran potencial de los agonistas de los receptores del GABA–B en el tratamiento de la cesación tabáquica.

Existen estudios que indican que la posibilidad de desarrollar una adicción a la nicotina aumenta cuando el consumo comienza en la adolescencia. Los estudios moleculares se prestan a la determinación de la veracidad de lo comentado en la frase anterior. Efectivamente, en el trabajo de Adriani et al.⁽²⁷⁾ comparan los efectos moleculares y de la conducta al administrar nicotina en la adolescencia o postadolescencia en ratas. Los autores observan que la administración no es igual en un período que en el otro; en la adolescencia existe un incremento de la autoadministración y una distinta expresión en las diferentes sub-

unidades de los receptores de acetilcolina. Por ello concluyen que la adolescencia es un período crítico con mayor vulnerabilidad para desarrollar una adicción a la nicotina. El mismo grupo de autores, y en un trabajo disponible como avance sólo en Internet⁽²⁸⁾, incide en el hecho de la vulnerabilidad para desarrollar el consumo adictivo de tabaco en la adolescencia.

En los estupendos trabajos de Mansvelder et al.⁽²⁹⁾ y Fagen et al.⁽³⁰⁾ se revisan los efectos corriente abajo y corriente arriba de la nicotina sobre los receptores dopaminérgicos de acetilcolina cerebrales; los excitatorios producidos sobre las células del área tegmental ventral y los inhibitorios, efectos que se mantienen en el tiempo y permanecen al no consumir activando las proyecciones desde el área tegmental ventral al *núcleo accumbens*. Asimismo las interneuronas colinérgicas dentro del núcleo accumbens son importantes en el control tónico gabaérgico de salida proyectando de nuevo sobre el área tegmental ventral. Así el control, por parte de las drogas de abuso, de la neurotransmisión endógena en las neuronas dopaminérgicas es el mecanismo por el que dichas drogas controlan la actividad sináptica⁽³¹⁾. También se comenta ampliamente en el trabajo de Fagen et al.⁽³⁰⁾ las diferencias en la sensibilidad a la nicotina debidas a la edad para entender datos epidemiológicos y de conducta animal en el laboratorio que sugerirían que los adolescentes son más susceptibles para desarrollar una dependencia a la nicotina.

BASES GENÉTICAS DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

Debido a los avances en biología molecular y tecnología génica, hoy es posible identificar los genes que contribuyen a la iniciación, dependencia y respuesta al tratamiento de los fumadores. Los factores genéticos juegan un papel importante en la conducta de fumar. Existe suficiente evidencia para decir que la iniciación y la persistencia de fumar son hereditarias⁽³²⁾. Hay genes importantes

en las diferentes vías de las catecolaminas, y genes que influyen en la respuesta a la nicotina. Estas influencias genéticas en el fumar están mediadas por diferencias individuales en las bases biológicas de la conducta y trato personal como en las propiedades reforzadoras de la nicotina. Las influencias genéticas, además, ocurren en el contexto de claves psicológicas y sociales, que incluyen la raza, el sexo, la depresión y el efecto de la publicidad del tabaco.

Datos de estudios sobre gemelos demuestran la heredabilidad de la conducta de fumar. Estos estudios comparan la tasa de concordancia para el rasgo de fumar en gemelos monocigóticos con dicigóticos. Se ha encontrado que los factores heredables pueden ser responsables del 53 % de las prácticas de fumar, e incluso más altos⁽⁵²⁾. Se ha concretado que los efectos genéticos en la adicción son responsables del 56 % de la iniciación y del 67 % de la dependencia de la nicotina^(52,53). También se han visto influencias genéticas para la edad, el inicio y la persistencia en el fumar. Aunque los estudios en gemelos no aportan evidencias convincentes de la heredabilidad de la conducta de fumar, se han identificado los genes específicos de dichos efectos. Se han estudiado dos tipos de genes: unos que predisponen a la conducta adictiva actuando sobre neurotransmisores cerebrales, y otros que influyen en la respuesta a la nicotina. El gen del receptor D2 (DRD2) de la dopamina ha sido ampliamente estudiado por su papel en la conducta adictiva. En estudios amplios el poco frecuente alelo A1 (o B1) ha sido asociado con la predisposición al alcohol, obesidad, juego adictivo, así como con una variedad de condiciones neuropsiquiátricas. Por ello se le ha denominado el gen de la recompensa. Se ha especulado con que individuos con el alelo A1 tienen un déficit en la regulación de la dopamina, por lo que encontrarían un gran refuerzo en sustancias y conductas que aumentarían la transmisión de dopamina. Esta hipótesis está soportada por datos que muestran que individuos homocigóticos o hete-

rozigóticos para el alelo A1 tienen una reducida densidad de receptores D2 en el cerebro⁽⁵²⁾.

Los fumadores tendrían una alta prevalencia del poco común alelo A1 o B1 del gen de los dos receptores de dopamina, aunque, por otro lado, también se ha encontrado evidencia de lo contrario, es decir, que no habría relación entre fumar y el *locus* DRD2. Se ha hallado que el DRD2 interactúa con el gen transportador de la dopamina en sus efectos sobre la conducta de fumador. El polimorfismo del transportador de la dopamina es de interés pues tener los nueve alelos repetidos estaría asociado con un 22 % en reducción de las proteínas transportadoras de dopamina. Esta reducción produce un menor aclaramiento de la biodisponibilidad de la dopamina, especulándose con que aquellos que presenten los 9 alelos repetidos podrían tener una menor necesidad de usar nicotina para estimular la actividad de la dopamina. Lo anterior se ha sustentado en algún trabajo pero en cambio no en otros⁽⁵²⁾. Por ello, el papel del gen transportador de la nicotina todavía es incierto. El gen DRD4, que no se ha asociado con la conducta de fumar, sí lo ha hecho con patrones de fumar en fumadores con depresión, incluso se le ha implicado como predictor de la cesación tabáquica^(5,6,12).

La vía de la serotonina también es motivo de estudio en trabajos de investigación en genética, por su relación con la depresión y la ansiedad, lo que a su vez está conectado con la conducta de fumar. Los candidatos a análisis son los relacionados con la biosíntesis de la serotonina y su recaptación. Individuos homocigóticos para el alelo A de la triptófano hidroxilasa tienen más posibilidades de ser fumadores empezando a una temprana edad. Aunque el transportador de la serotonina no se ha relacionado con *status* de fumador, existe evidencia de que podría modificar el efecto del rasgo relacionado con la depresión en la conducta de fumar. La cantidad de cigarrillos consumidos se ha relacionado con la vía de la noradrenalina, con los genes de la

monoaminooxidasa y la dopamina beta-hidroxi-
xilasa^(5,6,12,32).

Los genes envueltos en el metabolismo de la nicotina también son candidatos para estudios genéticos en la conducta de fumar. Una hipótesis es que los metabolizadores lentos de nicotina tendrían menos tendencia a iniciar el consumo debido a que tendrían una práctica, por ello, aversiva. Una vez que han iniciado el consumo, los metabolizadores lentos precisarían de menos cigarrillos para mantener óptimos niveles de nicotina en sangre. En lo anterior se ha involucrado al gen del P450 CYP2A6 que codifica la enzima que está envuelta en el metabolismo de la nicotina, convirtiéndola en cotinina^(5,33). Por ello los metabolizadores lentos tendrían menos posibilidades de ser dependientes de la nicotina, y tenderían a fumar menos ya que el síndrome de abstinencia les duraría más tiempo^(34,35). De todas maneras, no todos los estudios están de acuerdo en lo anterior⁽³²⁾.

Actualmente existen trabajos encaminados al estudio de los genes que regulan la función del receptor de la nicotina, pero todavía no se tienen resultados aun cuando recientemente se ha identificado el gen B2 de la nicotina.

Mecanismos bio-conductuales de los efectos genéticos

El polimorfismo genético puede afectar al sistema de neurotransmisión, pudiendo tener efectos sobre la conducta. Se ha especulado con que los rasgos genéticos heredables de la personalidad o semblantes de conducta estarían relacionados con las variaciones genéticas de la conducta de fumar. La búsqueda de lo novedoso, de lo estimulante y de la sensibilidad hacia la recompensa, estaría relacionado con mecanismos dopaminérgicos, y se asociaría en la adolescencia con el uso del tabaco, el inicio precoz y la dependencia a la nicotina en los adultos⁽³²⁾. Variaciones genéticas de los genes DRD4 y DRD2 se asociarían con una búsqueda de lo novedoso, aunque no todos los estudios estarían de acuerdo. Es más, varia-

ciones en el gen del transportador de la dopamina, como la variante alélica 9, estaría relacionado con una menor búsqueda de lo arriesgado, incluso en los exfumadores, se ha observado que buscarían menos el peligro que los fumadores activos, sugiriendo un rasgo de personalidad determinado en la cesación tabáquica. Basado en lo anterior, se podría decir que las variaciones en los genes de la dopamina en la dependencia al tabaco podría en parte estar mediada por el rasgo de personalidad de riesgo y búsqueda de lo novedoso. Por otro lado, parece que el rasgo de personalidad ansioso (gen transportador) o de hostilidad (triptófano-hidroxi-*l*asa) estaría relacionado con variaciones del gen de la serotonina en la conducta del fumador⁽³²⁾.

Cesación tabáquica e investigación genética

Existen diferencias genéticamente determinadas en las preferencias por los distintos tipos de sustitutivos de nicotina para la cesación del consumo del tabaco según el tipo de mecanismo de refuerzo. Los fumadores que tienen un polimorfismo genético asociado con una disminución de la actividad dopaminérgica experimentarían grandes beneficios con *spray* nasal, debido a los amplios efectos de recompensa que este dispositivo presenta. Por el contrario, los fumadores con un polimorfismo que reduce la actividad noradrenérgica, y que por lo tanto pueden tener más tendencia al síndrome de abstinencia, podrían tener más beneficios con los parches de nicotina. Otro tipo de pacientes fumadores serían los que presentan un polimorfismo que codifica enzimas envueltas en el metabolismo de la nicotina y sus receptores. En este sentido, diferencias individuales en la tasa del metabolismo de la nicotina podrían alterar la dosis biológicamente activa así como la experiencia obtenida con los efectos secundarios. En este genotipo de fumadores, no sólo habría que evaluar el tipo de dispositivo a utilizar, sino también la dosis para individualizarla⁽³²⁾.

Actualmente se está investigando el papel de los factores genéticos envueltos en el tratamiento con bupropión, los cuales podrían estar relacionados con las vías de la dopamina y noradrenalina. Igualmente, el gen que metaboliza el bupropión (CYP2B6) influiría en la actividad biológica de la droga y en sus efectos secundarios. En un estudio reciente, se ha observado que el *craving* se reduce considerablemente en los fumadores con el genotipo DRD2 A2/A2, pero en cambio no disminuye en el genotipo DRD2 A1/A1 o A1/A2⁽⁵²⁾.

ASPECTOS MÁS RECIENTES EN LOS FACTORES GENÉTICOS DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA

Debemos resaltar en este artículo las revisiones exhaustivas que sobre los aspectos genéticos de la adicción a la nicotina realizan Lerman et al.^(52,56) en unos trabajos en donde se repasan dichos aspectos. Los autores revisan la investigación implicada en los factores genéticos de la adicción al tabaco, discutiendo los mecanismos bio-conductuales relacionados y sugiriendo los caminos futuros de la investigación en el tratamiento según las diferentes variantes genotípicas y papel de los genes dopaminérgicos en la cesación tabáquica.

En efecto, la investigación actual sobre los efectos genéticos en la adicción a la nicotina se desarrolla en el sentido de examinar el papel de los genes dopaminérgicos en la abstinencia tabáquica tratando de dilucidar aspectos específicos de los diferentes tratamientos farmacológicos. En el trabajo de Lerman et al.⁽⁵⁷⁾ se examina el papel de los genes dopaminérgicos en la cesación tabáquica y la respuesta al tratamiento con bupropión en un trabajo controlado con placebo. El estudio incluyó el genotipo del receptor D2 (DRD2) de la dopamina y el genotipo del transportador de la dopamina SLC6A3, además de factores socio-demográficos y dependencia a la nicotina. El estudio aporta evidencia en relación a que los genes que alteran la función de la dopamina (DRD2 y SLC6A3) tienen influencia en el hecho

de prolongar la abstinencia y el tiempo hasta la recaída. Es conocido el efecto del bupropión en el mantenimiento de la abstinencia tras dejar de fumar, atenuando los síntomas del síndrome debido seguramente a su efecto de modulación sobre la dopamina a nivel cerebral. Se conoce también que cambios genéticos individuales en el receptor D2 de la dopamina se han asociado con la dependencia a la nicotina. David et al.⁽⁵⁸⁾, en un trabajo doble ciego y controlado con placebo en el que se estudian, antes de dar el tratamiento y después del mismo (a los 14 días), los síntomas del síndrome de abstinencia, encontrando que tanto el *craving* como la irritabilidad y la ansiedad disminuyen considerablemente en el grupo con bupropión. Después, en el grupo con bupropión, estratifican de nuevo según el genotipo y observan que dichos síntomas sólo disminuyen en aquellos pacientes con un genotipo DRD2 – Taq1 A2/A2, en cambio en los genotipos DRD2 – Taq1 A1/A1 y A1/A2 no se observan estas reducciones en los síntomas. Los autores concluyen que el bupropión atenúa síntomas específicos del síndrome de abstinencia y estos efectos pueden ser modificados por el genotipo del receptor D2 de la dopamina.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha profundizado e indagado en la complejidad de la neurobiología y la dependencia de la nicotina. Indudablemente, la nicotina es la sustancia adictiva del tabaco, por lo que comparte muchas de las características farmacológicas de una droga psico-estimulante. Por si esto fuera poco, el cigarrillo es un dispositivo casi ideal, con el que el fumador puede obtener un fino control sobre la dosis administrada y, además, aporta como vehículo de administración, una serie de propiedades que refuerzan las características adictivas de la droga. Por lo tanto, éste es un campo de un formidable empuje investigador; necesitamos conocer bien la etiología de la adicción a la nicotina y los factores biopsicosociales que facilitan la progresión a la

dependencia crónica y que impiden el mantenimiento de la cesación. Es imprescindible conocer los factores genéticos involucrados así como las poblaciones con cierta susceptibilidad. Será la unión de varias disciplinas como son la biología molecular, la genética, las ciencias del comportamiento y de lo social, factores macrosocioeconómicos, desarrollo de la salud pública, política, así como la epidemiología, lo que nos hará entender del todo el problema, por lo que deberemos construir una sólida infraestructura, lo que es tarea de todos.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision: DSM – IV – TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000.
- Camí J, Farré M. Drug Addiction. *N Engl J Med* 2003; 349: 975-86.
- Adicciones. Disponible en URL <http://www.adicciones.org/enfermedad/html>. 2003.
- Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
- Granda Orive JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Carlos Jiménez Ruiz y Karl Fagerström, editores. *Tratado de Tabaquismo*. [En prensa]. Grupo Aula Médica 2004.
- Edwards NB, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems: A shortened version of a WHO memorandum. *Br J Addict* 1982; 77: 3.
- Alonso Viteri S. Efectos neurobiológicos de la nicotina. En: SEPAR. *Manual de Tabaquismo*. Masson S.A. 2002. p. 47-61.
- Watkins SS, Foob GF, Maarkou A. Neural mechanism underlying nicotine addiction: Acute positive reinforcement and withdrawal. *Nic Tob Res* 2000; 2: 19- 37.
- Camí J, Ayesta FJ. Farmacodependencias. En: Flórez V et al., editores. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson S.A., 1997. p. 565-71.
- Kavanagh DJ, McGrath J, Saunders JB, Dore G, Clark D. Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs* 2002; 62: 743-55.
- González Sarmiento R. Bases moleculares de la adicción a la nicotina. *Prev Tab* 2002; 4: 33-6.
- Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 597-613.
- Pérez Trullén A, Herrero I, Clemente ML, Pérez Trullén JM, Sánchez Agudo L. Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina: el porqué de un nuevo tratamiento para dejar de fumar. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Suppl 7): 30-5.
- Mansvelder HD, McGehee DS. Long term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000; 27: 349-57.
- Koop CE. Tobacco addiction: accomplishments and challenges in science, health, and policy. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 613-9.
- Glover ED, Glover PN, Payne TJ. Treating nicotine dependence. *Am J Med Sciences* 2003; 326: 183-6.
- Changeux JP, Edelman SJ. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron* 1998; 21: 959-80.
- Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanism of nicotine addiction. *Pharmacology, Biochem Behav* 2001; 70: 439-46.
- Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanism of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53: 606-17.
- Dani JA, Ji D, Zhou FM. Synaptic plasticity and nicotine addiction. *Neuron* 2001; 31: 349-52.
- Arnold HM, Nelson CL, Sarter M, Bruno JP. Sensitization of cortical acetylcholine release by repeated administration of nicotine in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 165: 346-58.
- Champtiaux N, Gotti C, Cordero-Erausquin M, David DJ, Przybylski C, Lena C, et al. Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J Neurosci* 2003; 23: 7820-9.
- Champtiaux N, Changeux JP. Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. *Prog Brain Res* 2004; 145: 235-51.
- Bahk JY, Li S, Park MS, Kim MO. Dopamine D1 and D2 receptor mRNA up-regulation in the caudate-putamen and nucleus accumbens

- of rat brains by smoking. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1095–104.
26. Paterson NE, Froesti W, Markou A. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP44532 decreased nicotine self-administration in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* [abstract] 2003; 11.
 27. Adriani W, Spijker S, Deroche-Gamonet V, Laviola G, Le Moal M, Smit AB et al. Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during periadolescence in rats. *J Neurosci* 2003; 23: 4712–6.
 28. Adriani W, Granstrem O, Macri S, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Behavioral and neurochemical vulnerability during adolescence in mice: studies with nicotine. *Neuropsychopharmacology* 2003; doi: 10.1038/sj.npp.1300366.
 29. Mansvelder HD, De Rover M, McGehee DS, Brussaard AB. Cholinergic modulation of dopaminergic reward areas: upstream and downstream targets of nicotine addiction. *Eur J Pharmacol* 2003; 480: 117–23.
 30. Fagen ZM, Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Short and long-term modulation of synaptic inputs to brain reward areas by nicotine. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 185–95.
 31. Dani JA. Roles of dopamine signalling in nicotine addiction. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 255–6.
 32. Lerman C, Niaura R. Applying genetic approaches to the treatment of nicotine dependence. *Oncogene* 2002; 21: 7412–20.
 33. Xu C, Goodz S, Sellers EM, Tyndale RF. CYP2A6 genetic variation and potential consequences. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1245–56.
 34. Tyndale RF, Sellers EM. Genetic variation in CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 163–71.
 35. Ahijevych K. Nicotine metabolism variability and nicotine addiction. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: S59–S62.
 36. Lerman C, Berrettini W. Elucidating the role of genetic factors in smoking behavior and nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2003; 118 B: 48–54.
 37. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol* 2003; 22: 541–8.
 38. David S, Niaura R, Papandonatos G, Shadel W, Burkholder G, Britt DA, et al. Does the DRD2 –Taq 1 A polymorphism influence treatment response to bupropion hydrochloride for reduction of the nicotine withdrawal syndrome? *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 935–42.