

La enfermedad tabáquica y sus novedades conceptuales.

Neurobiología de la adicción a la nicotina

JOSÉ IGNACIO DE GRANDA ORIVE Y SEGISMUNDO SOLANO REINA

Resumen

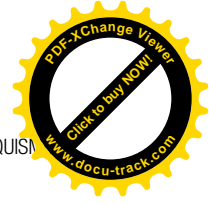
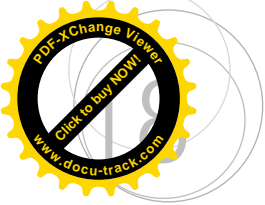
La nicotina cumple todos los criterios que una sustancia debe presentar para ser considerada como droga adictiva, la dependencia tabáquica es una enfermedad crónica que requiere de forma habitual la repetición de las intervenciones para ayudar a dejar de fumar y múltiples intentos para dejar el consumo de forma definitiva. La nicotina usurpa los mecanismos fisiológicos normales que median la recompensa, el aprendizaje y la memoria, pudiendo producir una remodelación de los contactos y vías neuronales, provocando cambios duraderos y permanentes a nivel cerebral. Cada vez existe una mayor evidencia de la importancia del área tegmental ventral en la adicción a la nicotina, lugar donde convergen aspectos conductuales, moleculares, genéticos y fisiológicos asociados al sistema dopaminérgico y no dopaminérgico y que actuarían como cruciales mediadores en los efectos motivacionales de la nicotina. La acción de la nicotina en numerosos sistemas cerebrales, incluyendo el colinérgico, gabaér-

gico, glutamatérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y endocannabinoide ayudan a mediar en los efectos adictivos de la nicotina. Todavía la adicción a la nicotina no está del todo entendida, ampliar los conocimientos sobre los mecanismos implicados sigue requiriendo de muchas investigaciones, y la disponibilidad de avanzadas herramientas moleculares y bioquímicas contribuirá a la definitiva resolución del problema.

Palabras Clave: Nicotina; Tabaquismo; Neurobiología; Adicción; Enfermedad crónica.

Introducción

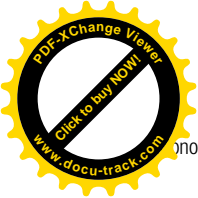
Dentro de las diez recomendaciones clave que aporta la actualización de la Guía Americana del tratamiento del tabaquismo¹, destaca, en primer lugar, y de forma tajante, que la dependencia tabáquica es una enfermedad crónica que requiere de forma habitual la repetición de las intervenciones para ayudar a dejar de



fumar y múltiples intentos para dejar el consumo de forma definitiva. Lo anterior está indicando la condición de enfermedad adictiva que supone el tabaco. En la dependencia por el tabaco se manifiestan muchas características de una enfermedad crónica. Sólo una minoría de fumadores logra mantenerse abstinentes en un primer intento de abandono. La mayoría de fumadores persisten en el consumo de tabaco por muchos años y generalmente atraviesan por períodos de abstinencia y de recaídas¹. Un fracaso en apreciar la naturaleza crónica de la dependencia por el tabaco impedirá a los clínicos valorar y tratar de una forma consistente a los fumadores. Los abordajes actuales para tratar el consumo y la dependencia por el tabaco deberían reflejar la cronicidad de esta dependencia. Un modelo de enfermedad crónica reconoce la naturaleza de la afección a largo plazo, manteniéndose así expectante, pues el paciente pasará por períodos en los que se mantendrá abstinentes y otros en los que habrá recaído. En definitiva, si la dependencia por el tabaco se reconoce como una enfermedad crónica, los clínicos entenderán mejor la naturaleza recurrente del estado de fumador y la necesidad del seguimiento del paciente¹.

La adicción es una enfermedad primaria que afecta al sistema nervioso central y está constituida por un conjunto de síntomas y signos característicos. De forma coloquial, podríamos definir adicción como una situación en la que una droga o estímulo controlan la conducta de la persona, es la necesidad imperiosa o compulsiva de volver a consumir una droga para experimentar la recompensa que produce². El cerebro de las personas adictas es un cerebro que se ha modificado neuroquímicamente, lo que produce una alteración de los procesos cognitivos y de la conducta, especialmente en adquirir patrones asociados con la búsqueda y consumo de drogas. Los cambios que se producen en el cerebro se realizan de una manera progresiva y selectiva, existiendo etapas en la adquisición de la adicción². Dependencia es el conjunto de

cambios neurobiológicos que subyacen al consumo de la droga y que causan adicción, las dependencias son el resultado de una compleja interacción de los efectos fisiológicos de las drogas en zonas del cerebro asociadas con la motivación y la emoción, combinados con el "aprendizaje" de la relación entre drogas e indicios relacionados con éstas, y tienen todos ellos una base biológica. Estos procesos de aprendizaje dependen de manera crítica de los mismos sistemas motivacionales y emocionales del cerebro sobre los que actúan las sustancias psicoactivas. Sin ser determinantes, las propiedades gratificantes de las drogas son necesarias para los efectos que producen las dependencias, en primer lugar por la recompensa en sí de las drogas, necesaria para una exposición repetida, promoviendo la autoadministración y, en segundo lugar, los efectos gratificantes de las drogas son necesarios para atribuir valores conductuales positivos a los estímulos que predicen la disponibilidad, actuando como incentivos poderosos para el comportamiento de búsqueda de la droga³. Por ello, además de comprender el consumo de drogas de abuso en términos de *teoría de incentivos*, también se las puede considerar como una respuesta a las *reacciones de abstinencia*^{1,3}. Actualmente, esta fuera de toda duda, el papel crucial de la dopamina en el desarrollo de las dependencias de todo tipo, debido a su función en el aprendizaje por respuesta y reforzamiento. Casi todas las sustancias psicoactivas (aunque con diferentes mecanismos primarios de acción), con propiedades de reforzamiento, activan la dopamina mesolímbica, directa o indirectamente. La exposición repetida del cerebro a las sustancias psicoactivas produce la formación de asociaciones intensas, conociéndose este mecanismo como la *sensibilización por incentivo* es decir, que el cerebro se hace más sensible ("sensibilizado": incremento del efecto; incremento en la capacidad de un estímulo para producir una respuesta) a los efectos conductuales y gratificantes de las drogas de abuso^{3,4}. Este proceso de sensibilización al incentivo produciría patro-



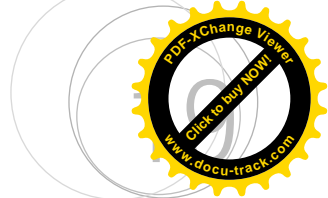
nes compulsivos de búsqueda de la droga, y a través del aprendizaje asociativo, el valor incrementado del incentivo se enfoca a los estímulos relacionados con la droga lo que genera patrones cada vez más compulsivos de búsqueda. La sensibilización es, por ello, sumamente importante en la adquisición del uso persistente de la sustancia³. Esta sensibilización se asocia con cambios en el sistema mesolímbico dopaminérgico; presinápticos (mayor liberación de dopamina) y postsinápticos (cambios en la sensibilidad del receptor), siendo observados también cambios en las neuronas de salida del núcleo accumbens y la corteza prefrontal tras la sensibilización. Por último, se puede definir la *tolerancia* como el hecho de que una droga produce un efecto decreciente al existir una exposición repetida, o cuando se deben administrar cantidades mayores de la droga para conseguir el mismo efecto. La tolerancia se desarrolla para algunos de los efectos de la droga, pero no para todos³.

La nicotina cumple todos los criterios que una sustancia debe presentar para ser considerada como droga adictiva. La nicotina es una droga psicoactiva, generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas, caracterizándose el fumador por la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las negativas consecuencias para su salud. El tabaquismo es una enfermedad crónica sistémica, perteneciente al grupo de las adicciones, y catalogada por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-DR) de la American Psychiatric Association⁵ (Tabla I). En esta categoría se incluye la dependencia nicotínica y el síndrome de abstinencia provocado por la falta de nicotina. La nicotina, como desarrollaremos más adelante, ejerce su acción psicoactiva a través de su efecto sobre el sistema mesolímbico dopaminérgico (SMD), produce efectos sobre la conducta, desarrolla sensibilización, tolerancia y síndrome de abstinencia.

Efectos neurobiológicos de la nicotina

RECEPTORES DE ACETILCOLINA

Los receptores de acetilcolina (nAChRs) son complejos proteínicos ubicados en distintas regiones de la membrana celular, y en la que se unen los neurotransmisores para iniciar la comunicación de una señal entre neuronas. El ligando endógeno de los nAChRs es la acetilcolina y la activación de los nAChRs puede potenciar la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad neuronal a través del cerebro. Por ello, los nAChRs pueden modular un largo número de conductas, que van desde básicas funciones fisiológicas, como la sensación de pena, sueño o hambre, a procesos más complejos envueltos en el aprendizaje, afectos o recompensa. Es más, los nAChRs tienen efecto sobre el desarrollo cerebral a través de su acción sobre la transmisión sináptica y la plasticidad cerebral así como sobre la edad cerebral por su efecto neuroprotector^{6,7}. Los receptores 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. Los nAChRs cerebrales incluyen nueve isoformas de la subunidad α ($\alpha 2$ - $\alpha 10$) y tres isoformas de la subunidad β ($\beta 2$ - $\beta 4$). Estas subunidades combinan por un mecanismo estequiométrico dos unidades α y tres β (heteroméricos), o cinco subunidades $\alpha 7$, $\alpha 8$ ó $\alpha 9$ (homoméricos), lo que forma distintos nAChRs con diferentes propiedades farmacológicas y cinéticas^{8,9}. Es conocido que los nAChRs se encuentran envueltos en la modulación presináptica (también se han encontrado en localizaciones perisinápticas, extrasinápticas y somatodentríticas) de la transmisión neuronal, puede modificar la excitabilidad



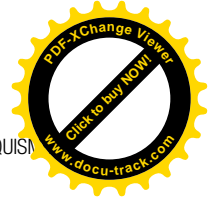
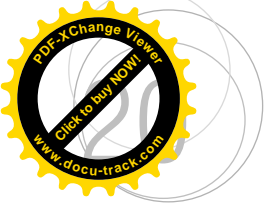


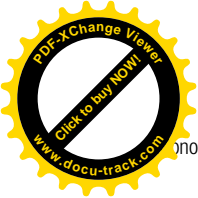
Tabla I.- Criterios de dependencia a la nicotina propuestos por la clasificación de enfermedades mentales DSM-IV-TR*.

1. 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.
2. Privación: que implica la aparición de un síndrome de abstinencia ante la falta de la droga.
3. Fumar una cantidad mayor, o por un período de tiempo mayor que el que se desea.
4. Tener un deseo persistente de fumar e intentos fallidos para disminuir la cantidad que se fuma.
5. Utilizar considerables períodos de tiempo obteniendo o usando tabaco.
6. Rechazar o despreciar oportunidades sociales y de trabajo por fumar.
7. Continuar fumando aun a sabiendas del daño que ocasiona a la salud.

* Modificado de la referencia 5.

de las neuronas y liberar diferentes neurotransmisores como acetilcolina, dopamina, noradrenalina, ácido gamma amino butírico (GABA), serotonina y glutamato⁹. Aunque los receptores estructuralmente son similares, cada subtipo de receptor es único con su ligando en cuanto selectividad, afinidad y características farma-

cocinéticas⁶. Por ejemplo, el receptor $\alpha 4\beta 2$, de gran importancia en las propiedades reforzadoras de la nicotina, presenta una gran afinidad por ella con una desensibilización lenta. Es conocido que tras dos caladas a un cigarrillo el 50% de los receptores $\alpha 4\beta 2$ ya se encontrarían ocupados y con un cigarrillo estarían



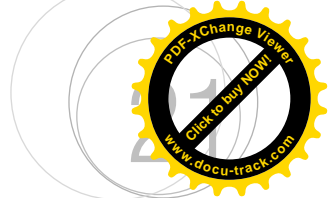
ocupados el 90% de dichos receptores cerebrales. Por el contrario, los receptores $\alpha 7$, homoméricos, son de baja afinidad y desensibilización rápida lo que parece ser juega un papel importante en el síndrome de abstinencia. Las subunidades $\alpha 6$ dominan el control de la dopamina por la nicotina en el núcleo accumbens y ha sido considerado como un buen candidato para una intervención terapéutica al implicarse en el refuerzo y dependencia por la nicotina⁹. Los $\beta 4$ con $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 5$ y $\beta 2$ juegan un papel en el síndrome de abstinencia y en señales sensoriales-motoras^{10,11}.

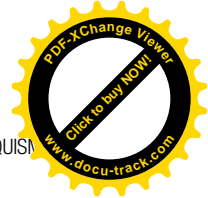
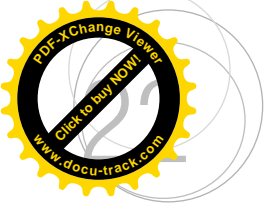
El nAChRs más abundante en el sistema nervioso central es el $\alpha 4\beta 2$, conteniendo subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ aunque a veces puede tener unidades adicionales. Estos receptores acumulan más del 90% de los lugares de alta afinidad de unión con la nicotina en el cerebro, estando estas subunidades co-localizadas en áreas cerebrales como los núcleos talámicos, isocortex, núcleo hipotalámico dorsomedial y el cerebro medio ventral⁹. La subunidad $\alpha 7$ se expresa abundantemente en el cerebro y en el sistema autónomo, en el cerebro se localizan predominantemente en el hipocampo, cortex y regiones límbicas subcorticales. La subunidad $\alpha 6$ se encuentra localizada en pocos lugares del cerebro pero la importancia es que son zonas ricas en dopamina⁹. La expresión de la subunidad $\alpha 5$ se ha encontrado con altos niveles en el hipocampo, núcleo interpeduncular, área tegmental ventral y la sustancia negra. Evidencia reciente demuestra que los receptores con subunidades $\alpha 5$ pueden también mediar en las conductas inducidas por la nicotina⁹.

Otro aspecto interesante de los nAChRs tiene que ver con los polimorfismos genéticos encontrados en los genes que codifican las subunidades de los mismos ya que han sido implicados en la dependencia por la nicotina⁹. Hutchison et al¹² encontraron evidencia consistente de que polimorfismos del gen que expresa (CHRNA4) la subunidad $\alpha 4$ se asocian con fenotipos de dependencia por la nicotina. Sacconne et al¹³ en un extenso análisis revelan con una evidencia significati-

va que al menos cuatro *locis* distintos en los genes de las subunidades del receptor de la nicotina (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) tienen influencia en la transición a la dependencia por la nicotina pudiendo ser relevantes en el tratamiento para dejar de fumar y en la prevención. Más allá aún, se ha encontrado asociación entre el grupo de genes que contienen CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, indicándose una asociación a la vez entre la dependencia a la nicotina y el desarrollo de cáncer de pulmón en el grupo de genes del nAChRs en el cromosoma 15q24¹⁴.

La nicotina como agonista de los nAChRs, causa en los receptores cambios de conformación abriéndolos o cerrándolos modificando así su estado funcional. Antes de la unión el receptor se encuentra en una conformación de descanso no funcional, al unirse se activa el receptor entrando en una conformación activa abriendo el canal iónico y si el agonista permanece unido al receptor se cierra el canal entrando en una disposición de desensibilización no funcional. Normalmente con su agonista endógeno, la acetilcolina, el receptor recupera rápidamente su estado de descanso funcional. Es conocido que con el consumo crónico de nicotina el paso al estado de descanso desde la desensibilización tarda más¹⁵, modificándose la cinética del receptor. Se ha observado en animales de experimentación como una perfusión continua de nicotina desensibiliza por horas a neuronas dopamínicas bloqueando su acción de una manera dosis/dependiente (a más dosis de nicotina mayor tiempo de bloqueo) por un menor número de receptores en configuración abierta y por lo tanto no funcionantes. La exposición mantenida a la nicotina produce un incremento (ó "upregulation") de la afinidad de los lugares de unión de la nicotina en el cerebro, con un incremento de lugares de unión H-nicotina. Comparando el cerebro postmortem de fumadores y no fumadores, los primeros tienen un aumento de uniones ³H de nicotina en los receptores, lo que también ha si-





do demostrado en animales de experimentación¹⁵. La respuesta es post-transcripcional, ya que no se produce cambio alguno en la subunidad mRNA del receptor en cuanto a un incremento en la afinidad de las fijaciones de nicotina. El hecho de que la nicotina induzca incremento de los lugares de unión en los receptores se ha interpretado como un incremento en el número de receptores y consecuentemente un incremento en la sensibilidad por la nicotina. Hay que resaltar que las uniones ³H no son exactamente una medida del número de receptores, dado que el agonista altera la conformación del receptor y la afinidad por el agonista. Pudiera ser que la exposición crónica a la nicotina modificara la afinidad del receptor a la nicotina. Un consumo crónico de nicotina causa sensibilización con un aumento del flujo de dopamina en el núcleo accumbens debido a que las uniones dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) se hacen más receptivas a la acción de la nicotina y esto quizá sea debido a la "up-regulation" de los receptores de las neuronas dopaminérgicas de la VTA¹⁵. La relación entre la "up-regulation" del receptor y la sensibilización ha sido interpretada como un incremento en el número de receptores en respuesta a la sensibilización del receptor por la nicotina. Como resultado de la "up-regulation" tras la administración repetida de nicotina se potencia el efecto estimulador en el flujo de dopamina en el núcleo accumbens (Nacc) e incrementa los niveles de mRNA para la tirosina hidroxilasa (TH; enzima limitadora en la biosíntesis de dopamina) en la sustancia negra y en el VTA¹⁶, siendo esta última área cerebral con sus receptores de nicotina indispensable para la "up-regulation" para inducir sensibilización por la nicotina¹⁷.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la "up-regulation" como se puede ver en la tabla II, para entender mejor cada una de las hipótesis recomendamos leer el estupendo artículo de Govind et al¹⁵.

VÍAS CEREBRALES IMPLICADAS EN LA DEPENDENCIA POR LA NICOTINA

Sistema mesolímbico dopaminérgico

El SMD es importante en la adquisición de conductas que están reforzadas por estímulos ambientales externos o por estímulos inapropiados debidos a drogas. Una vía importante del SMD es la originada en el VTA que proyecta vías hacia el cortex prefrontal, el túbulo olfatorio, la amígdala, la región septal, y el núcleo estriado que incluye el núcleo accumbens. 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 VTA, modulándolas. Más allá aún, se ha observado que la nicotina ayuda a iniciar la plasticidad sináptica en el VTA mediante la liberación del aminoácido glutamato. Se produce, por lo tanto, una potenciación sináptica alargada debida al relevo, en la despolarización 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 VTA sobre la corteza y la amígdala; que a su vez repercute en la actividad neuronal del VTA y del núcleo accumbens, ya que las fibras glutamatérgicas proyectan de nuevo vías hacia estructuras mesolímbicas. La nicotina altera el mecanismo sináptico del escenario celular del VTA. 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 despolariza 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 afe-

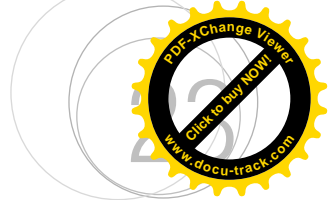
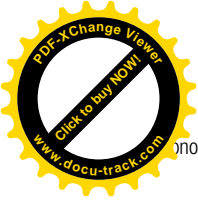


Tabla II.- Propuesta de mecanismos posiblemente implicados en la “up-regulation” de los receptores nicotínicos.

MECANISMOS PROBABLES DE UP-REGULATION
Recambio de la superficie de la célula
Tráfico de receptores
Ensamblaje y maduración de las subunidades
Cambios estequiométricos en la subunidad
Bloqueo de la degradación en el retículo endoplásmico
Cambios de conformación

rentes hacia neuronas dopaminérgicas (Figura 1). 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 nicotina². La implicación de la vía glutamatérgica en la generación de dependencia ha sido demostrada de forma experimental pues al bloquear el receptor mGlu5 (receptor postsináptico glutamatérgico del grupo I) disminuye el efecto reforzador de la autoadministración de nicotina en ratas, así como la motivación. Asimismo, al bloquear los receptores NMDA (receptores postsinápticos glutamatérgicos excitatorios), bien globalmente (por la administración sistémica de un antagonista) o bien directamente (por la administración de un antagonista en el VTA o en la amígdala), disminu-

ye el refuerzo y por lo tanto la autoadministración de nicotina. Si se activan los receptores mGlu2 y mGlu3 (receptores presinápticos glutamatérgicos del grupo II que modulan negativamente la liberación de glutamato) mediante un agonista, también disminuye el efecto reforzador de la autoadministración de nicotina¹⁸. Se ha demostrado que los receptores presinápticos glutamatérgicos mGlu2 y mGlu3 tienen un importante papel en la generación de déficit de recompensa en el síndrome de abstinencia. El glutamato juega un importante papel en la reinstauración de la conducta de búsqueda tras la abstinencia¹⁸.

Además de los estímulos excitatorios externos que reciben las neuronas dopaminérgicas del VTA, éstas también están sujetas a una estimulación negativa relacionada predominantemente con estímulos gabaérgicos. 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 VTA, los recep-

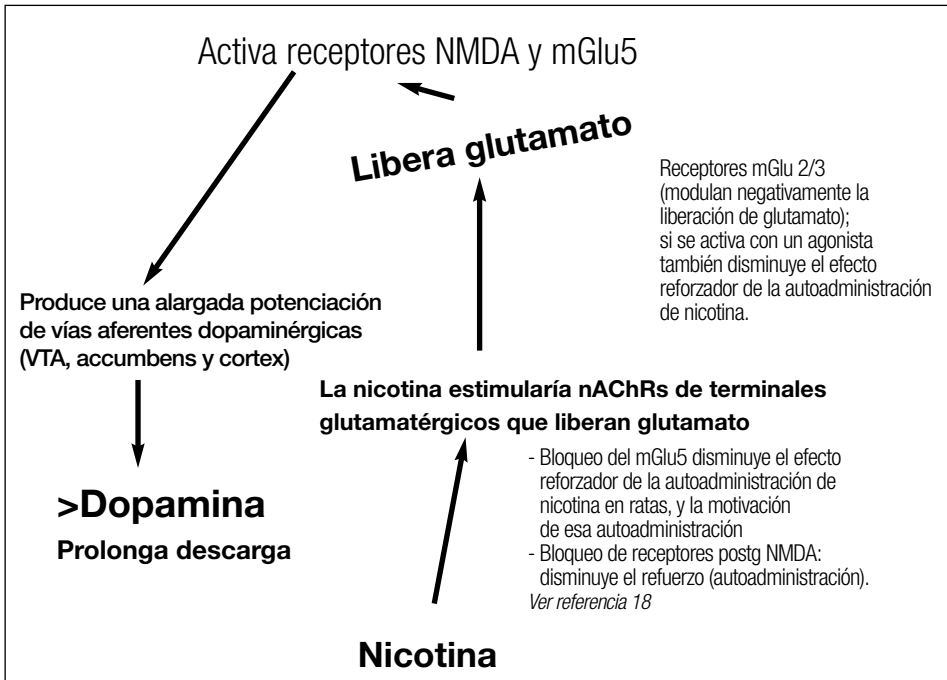
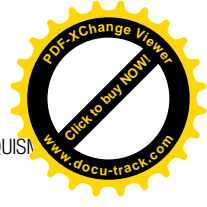
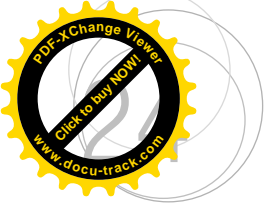


Figura 1.- Esquema de la potenciación alargada de las vías aferentes hacia neuronas dopaminérgicas por efecto glutamatergico.

tores de acetilcolina que se expresan mediante el ácido gamma-aminobutírico (GABA) del núcleo de las neuronas, son activadas y producen un incremento en la tasa de descargas de dichas neuronas. Cuando la nicotina es aplicada se produce un incremento transitorio de la carga inhibitoria hacia las neuronas dopaminérgicas del VTA. Este resultado explicaría probablemente el efecto excitatorio de la nicotina mientras se produce la transmisión gabaérgica. Los receptores 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 disminuye¹⁸. Dada la importancia de la interrelación funcional entre neuronas dopaminérgicas y gabaérgicas del VTA, es vital analizar el efecto de la nicotina en esas dos poblaciones

celulares. La llegada por primera vez de la nicotina al cerebro afecta predominantemente, en el VTA, a las neuronas gabaérgicas, desensibilizándose con rapidez los receptores de acetilcolina asociados a ellas, y manteniéndose las neuronas dopaminérgicas excitadas por la falta de la inhibición que ejerce sobre ellas el GABA. Además, la desensibilización de los estímulos inhibitorios al sistema dopaminérgico se correlaciona con un aumento de los estímulos glutamatérgicos debido a la acción de la nicotina sobre receptores de acetilcolina presinápticos situados en las terminales glutamatérgicas del VTA, que presentan un menor grado de desensibilización tras la exposición a la nicotina. Con la exposición continuada a la nicotina y la subsiguiente desensibilización de las neuronas gabaérgicas, la nicotina se saltará a estas neuronas inhibitorias ga-



baérgicas y actuará directamente sobre las neuronas dopaminérgicas. Este cambio de actividad de las neuronas dopaminérgicas incrementará la actividad de la vía mesolímbica dopaminérgica. Por otra parte, los estímulos de las neuronas colinérgicas del núcleo tegmental pedúnculo pontino y del núcleo tegmental laterodorsal pueden modular la actividad del SMD¹⁹. Recientemente se ha observado que el núcleo tegmental pedúnculo pontino se subdivide, a su vez, en su región anterior y en la posterior, en base a su inervación sobre neuronas dopaminérgicas; el núcleo tegmental pedúnculo pontino posterior inerva a la vez el VTA y la *pars compacta* de la sustancia negra, en cambio el núcleo tegmental pedúnculo pontino anterior inerva la *pars compacta* de la sustancia negra²⁰. En base a que la acción reforzadora de la nicotina depende preferentemente de su efecto sobre el área tegmental ventral, Alderson et al²⁰ comprobaron que lesionando el área tegmental pedúnculo pontino posterior se produce, confirmando su hipótesis, una alteración en la auto-administración de nicotina en un modelo animal, no obteniéndose éste resultado al lesionar el área tegmental pedúnculo pontino anterior. El núcleo tegmental pedúnculo pontino tiene una importancia vital en la fase inicial de la llegada de una droga al cerebro, siendo implicado largamente en la recompensa producida tras la llegada de la nicotina. Existe, cada vez, más evidencia de que sustratos no dopaminérgicos, incluyendo el sistema GABA incluido en el núcleo tegmental pedúnculo pontino, estarían implicados en las propiedades adictivas y reforzadoras de la nicotina.

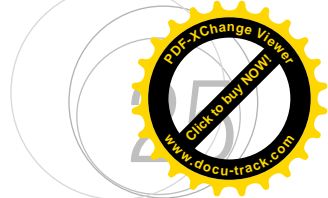
Sistema Colinérgico y Noradrenérgico

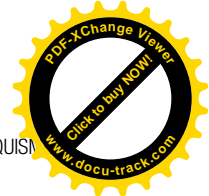
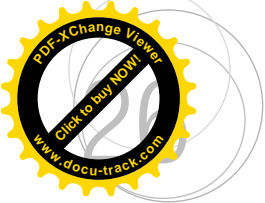
Las neuronas colinérgicas se proyectan a través del sistema nervioso central, inervando casi todo el cerebro. Aunque el cuerpo de células colinérgicas está distribuido en un eje continuo que se extiende desde la espina dorsal y el tallo cerebral hasta la base del te-

lencéfalo, 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 inervan el tallo cerebral, e incluso, hacia arriba, alcanzan el tálamo y zonas del cerebro medio incluyendo neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y del área tegmental ventral. En el momento actual el papel de los nAChRs en el sistema nervioso central es facilitar la liberación de neurotransmisores².

En cuanto al sistema noradrenérgico, su vía de origen se encuentra en pequeños grupos de neuronas en el tronco cerebral, siendo el mayor el *locus coeruleus*. Desde éste 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 corticotropina².

Resumiendo todo lo anterior, podemos decir, que en la actualidad todo indica que interacciones colinérgicas - glutamatérgicas - gabaérgicas - dopaminérgicas del sistema límbico cerebral son críticas en el desarrollo





de recompensa por la nicotina (Figura 2). Aunque ha sido el VTA el área cerebral más relacionada con los efectos conductuales y de dependencia a la nicotina también han sido implicados el núcleo central de la amígdala y el cortex frontal. Evidencias conductuales y neuroquímicas demuestran unos profundos cambios en la transmisión del glutamato a nivel del sistema límbico, como el VTA, núcleo accumbens, amígdala y cortex frontal que probablemente están implicados de forma crítica en el desarrollo de dependencia y la expresión de signos afectivos del síndrome de abstinencia tras la cesación de la administración de la droga. Igualmente los cambios en el número y función de los nAChR han sido implicados en la dependencia por la nicotina, observándose diferencias en la respuesta según el tipo de receptor. No se ha encontrado evidencia de adaptación en la función GABA por la

dependencia por la nicotina, aunque si se ha demostrado su importancia en los efectos agudos por la nicotina¹⁸.

Sistema serotoninérgico

Existe evidencia de que la nicotina incrementa la liberación de serotonina en varias regiones del cerebro. El papel de la serotonina a través del receptor serotoninérgico 5-HT_{2c} en la modulación de la función dopaminérgica es relevante. Se ha demostrado que al emplear antagonistas del receptor 5-HT_{2c} se incrementa la actividad basal de las neuronas dopaminérgicas en el núcleo accumbens y en el cortex prefrontal, observándose el efecto contrario al emplear agonistas¹⁶.

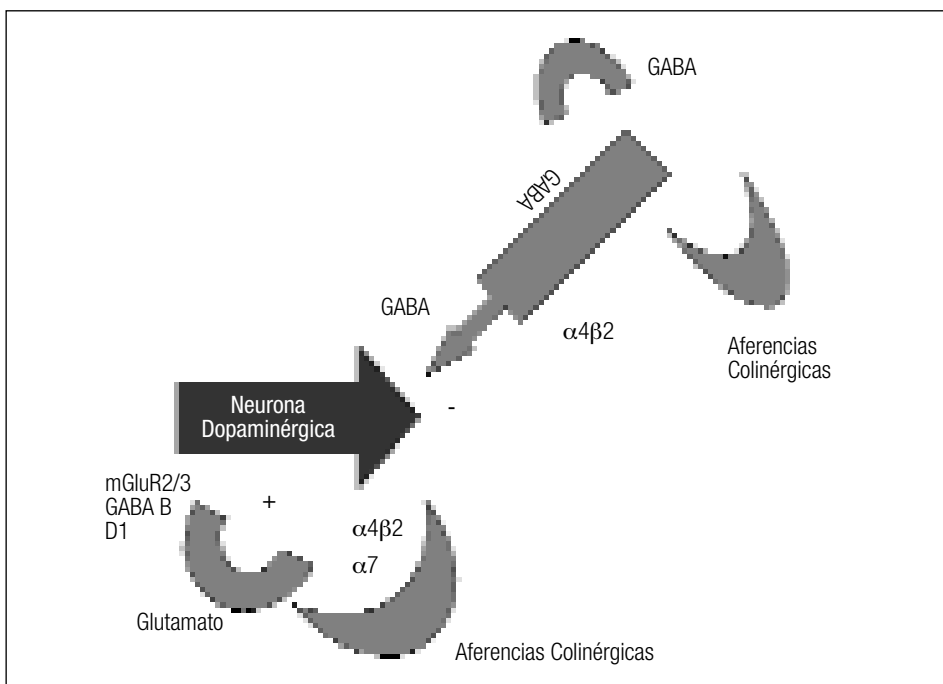
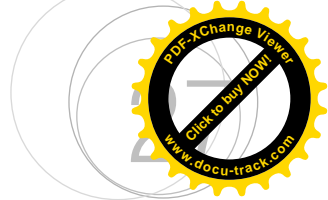
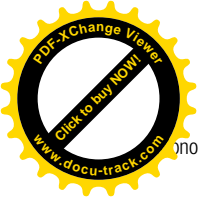


Figura 2.- Esquema de las interacciones hipotéticas entre la nicotina- acetilcolina- glutamato- GABA- dopamina en el área tegmental ventral (Adaptado de referencia 18).



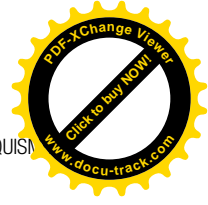
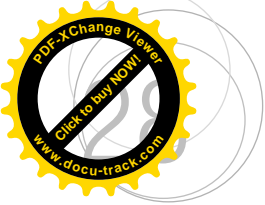
Papel de la nornicotina en la dependencia por la nicotina

La nornicotina es un metabolito de la nicotina que se produce a nivel cerebral (N-Dimetilnicotina), pero también se encuentra como alcaloide en la planta de tabaco. Por sí sólo es farmacológicamente activo, y es conocido que contribuye en la etiología y mantenimiento de la dependencia por la nicotina, produce efectos estimulantes locomotores y mantiene la autoadministración IV de nicotina en ratas, por lo que tiene eficacia reforzadora. La vida media en el cerebro es tres veces más larga que la de la nicotina²¹. Como ya hemos comentado, la nicotina incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, siendo esta acción tiempo y concentración dependiente (a mayor concentración de nicotina mayor liberación de dopamina), aunque de preferencia más por la concentración. Igualmente la nornicotina incrementa la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, igualmente de preferencia concentración dependiente pero también por el tiempo²¹. En cuanto a la acción de la nornicotina sobre los receptores de nAChRs se ha demostrado su acción de forma potente y eficaz sobre los receptores $\alpha 7$ ²². Debido a la acción de la nornicotina sobre diferentes tipos de nAChRs se ha demostrado que la nornicotina disminuye la liberación de dopamina en el núcleo estriado de una manera dosis-dependiente, inhibiendo la función del transportador de la dopamina, por el contrario la nicotina la aumenta²³. El interés sobre la nornicotina se encuentra en su utilidad potencial para ayudar a dejar de fumar por su efecto de disminución de la autoadministración de nicotina²⁴.

Sistema endocannabinoide

El sistema cannabinoide endógeno está formado por dos tipos de receptores específicos: CB1 y CB2 (CB1: receptor acoplado a proteína; se encuentra en el hi-

pocampo, ganglios basales, cortex cerebral, cerebelo, hipotálamo, sistema límbico, tracto gastrointestinal y adipocitos. CB2: receptor acoplado a proteínas; se encuentra en tejidos y células del sistema inmune y cerebral. Existe evidencia de un tercer receptor CB3, pero aún no ha sido clonado ni caracterizado), ligandos endógenos (anandamida y el araquidónico glicerol), las enzimas que producen o inactivan a los endocannabinoides y los transportadores de endocannabinoides^{25,26}. La marihuana (*cannabis sativa*) y su principal cannabinoide exógeno psicoactivo, el tetrahidrocannabinol, produce refuerzo positivo induciendo dependencia y tolerancia. Los cannabinoides endógenos actúan de forma aguda y crónica sobre las neuronas del sistema dopaminérgico, modulando la transmisión de los circuitos de recompensa GABA y glutamato (receptores CB1 presinápticos regulan la liberación de glutamato y GABA) además de interactuar con neuropéptidos relevantes en la motivación (péptidos opiodes y factor de liberación corticotropo)²⁵. Los endocannabinoides endógenos son verdaderos neurotransmisores, aunque no se encuentran en vesículas sinápticas, se sintetizan en neuronas postsinápticas, se liberan a demanda en el espacio sináptico y activan a la neurona presináptica (transmisión retrógrada). Las funciones del sistema endocannabinoide son el control de la actividad motora (inhibición), el control del dolor (analgésicos), actuar sobre procesos cognitivos (alteran la respuesta motivacional, emocional, la recompensa cerebral, actúa en la regulación neuroendocrina (modifican la secreción de hormonas adenohipofisarias), modulan procesos neurovegetativos: actúan en centros moduladores de la emesis, temperatura y apetito, y actúa sobre el desarrollo cerebral, y forma parte del sistema de recompensa cerebral²⁶. Igualmente el sistema endocannabinoide endógeno participa modulando los efectos de refuerzo/recompensa producidos por drogas de abuso, incluida la nicotina. Se ha demostrado la importancia del gen que codifica el receptor CB1 (CNR1) siendo aso-



ciadas, en el caso de la nicotina, variantes del gen CNR1 pues alteran el riesgo de dependencia por la nicotina²⁷. En la actualidad existe evidencia neurofarmacológica de que un consumo crónico de nicotina tiene efecto sobre el sistema endocannabinoide en diferentes zonas cerebrales, incrementándose sus niveles en el sistema límbico (núcleo accumbens y amígdala), locus coeruleus (área envuelta en el desarrollo de síndrome de abstinencia) y disminuyendo en el hipocampo, estriado y cortex cerebral²⁸. Se ha sugerido que la interacción entre nicotina y cannabinoides podría ocurrir *via* estimulación mesolímbica y mesocortical del sistema dopaminérgico²⁹. Asimismo, existe evidencia de la implicación de los endocannabinoides en el proceso cognitivo conductual por la nicotina²⁶.

Sistema opiáceo endógeno

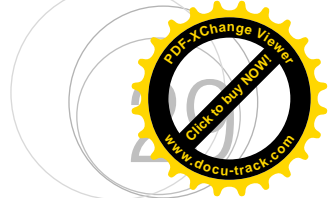
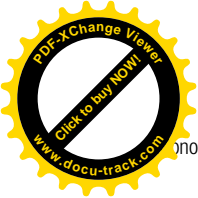
En la actualidad existe suficiente evidencia de que el consumo crónico de nicotina incrementa los niveles de opiáceos endógenos. El sistema opiáceo endógeno regula la función de las vías nerviosas implicadas en los procesos de refuerzo y motivación, es el denominado sistema opiáceo de recompensa³⁰. Corroborando lo anterior, se ha podido demostrar, entre otros, un efecto inhibitorio sobre el flujo de dopamina en el núcleo accumbens de los receptores μ , κ y δ opioides que son similares a los observados cuando los nAChRs están desensibilizados o bloqueados³¹.

Inhibición de la monoaminoxidasa (MAO)

La monoaminoxidasa se encuentra envuelta en la degradación fisiológica de las monoaminas activas, incluyendo algunas liberadas por la nicotina, por lo que se hipotetizó que disminuir la actividad de la MAO, inducida por MAO inhibidores contenidos en el humo del tabaco, podría encontrarse envuelta en las propiedades reforzadoras del tabaco. Estudios preclí-

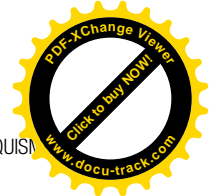
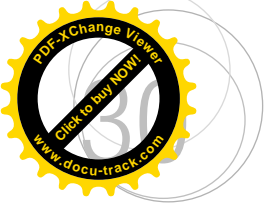
nicos y clínicos han demostrado que los fumadores crónicos presentan una actividad monoaminoxidasa A (MAO - A) y B (MAO - B) disminuida, que se normaliza tras la cesación del consumo^{32,33}. Se ha observado como algún componente no identificado del humo del tabaco inhibe tanto la MAO - A como la B, sugiriendo que un mecanismo de receptor no nicotínico estaría envuelto en las propiedades psicoactivas del tabaco. Guillem et al³³ demostraron que la administración crónica de inhibidores de la MAO alcanza efectos reforzadores y conductuales como la nicotina, y que las ratas de laboratorio con inhibidores de la MAO se autoadministran mayor cantidad de nicotina, trabajando más para la obtención de la droga. Por ello concluyen, que la actividad disminuida de MAO debida a otros componentes del humo del tabaco podría combinarse con la nicotina y contribuir, al menos en parte, a las propiedades reforzadoras del tabaco.

Como conclusión, podemos decir, que el tabaquismo es una enfermedad crónica que se desarrolla por el efecto de la nicotina (y existe evidencia de que otras sustancias contenidas en el humo del tabaco, podrían agregarse al efecto adictivo de la nicotina) sobre diversas estructuras cerebrales. La nicotina usurpa los mecanismos fisiológicos normales que median la recompensa, el aprendizaje y la memoria, pudiendo producir una remodelación de los contactos y vías neuronales, provocando cambios duraderos y permanentes. Los estudios recientes ahondan en las observaciones iniciales de que el efecto de la nicotina en el sistema mesolímbico incrementa la actividad dopaminérgica y aumenta la liberación de dopamina, induciendo la recompensa. La acción de la nicotina en numerosos sistemas cerebrales, incluyendo el colinérgico, gabaérgico, glutamatérgico, serotoninérgico, noradrenérgico, opiáceo y endocannabinoide ayudan a mediar en los efectos adictivos de la nicotina.

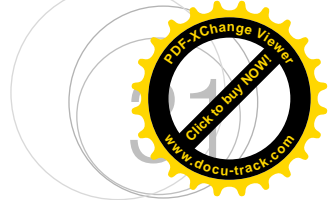
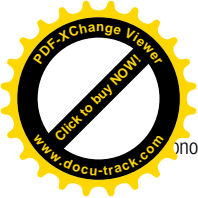


Bibliografía

1. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service May 2008.
2. Granda Orive JI. El tabaquismo como enfermedad adictiva crónica. En: Tratado de Tabaquismo 2.ª Edición. CA Jiménez Ruiz y KO Fagerström editores. Editorial ERGON Madrid 2007: pag 99 - 119.
3. WHO. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Washington, 2004. p. 43. Consultada 1 de agosto de 2009. Disponible en URL: <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/MH/NeuroscienceBook.htm>.
4. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: and incentive sensitization view. *Addiction* 2000; 95 (Suppl 2): S91-S117.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., text revision: DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
6. Mineur YS, Picciotto MR. Genetics of nicotinic acetylcholine receptors: relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol.* 2008; 75: 323 - 33.
7. Picciotto MR, Zoli M. Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol.* 2002; 53: 641 - 55.
8. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanism of nicotine addiction. *Inc J Neurobiol.* 2002; 53: 606-17.
9. Rahman S, López Hernández GY, Corrigal WA, Papke RL. Neuronal nicotinic receptors as brain targets for pharmacotherapy drug addiction. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 2008; 7: 422 - 41.
10. Rose JE. Multiple brain pathways and receptors underlying tobacco addiction. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74: 1263 - 70.
11. De Biasi M & Salas R. Influence of neuronal nicotinic receptors over nicotine addiction and withdrawal. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233: 917 - 29.
12. Hutchison KE, Hutchison KE, Allen DL, Filbey FM, Jepsen C, Lerman C, Benowitz NL et al. CHRNA4 and tobacco dependence: from gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 1078 - 86.
13. Saccone NL, Saccone SF, Hinrichs AL, Stitzel JA, Duan W, Pergadia ML et al. Multiple distinct risk loci for nicotine dependence identified by dense coverage of the complete family of nicotinic receptor subunit (CHRN) genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 150 B:453 - 66.



14. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008; 452: 638 - 42.
15. Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: Underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*. (2009), doi: 10.1016/j.bcp.2009.06.011.
16. Di Matteo V, Pierucci M, Di Giovanni G, Benigno A, Esposito E. The neurobiological bases for the pharmacotherapy of nicotine addiction. *Curr Pharm Des*. 2007; 13: 1269 - 84.
17. Baker LK, Alexander JK, Vallejo YF, Chi H, Green WNPV. Nicotine upregulates VTA nAChRs and requires these receptors to induce locomotor sensitization. *Soc Neurosci Abstr*. 2005; 31: 1017 - 27.
18. Markou A. Neurobiology of nicotine dependence. *Phil Trans R Soc B*. 2008; 363: 3159 - 3168.
19. Laviolette SR, Van der Kooy D. The neurobiology of nicotine addiction: bringing the gap from molecules to behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5: 55 - 65.
20. Alderson HL, Latimer MP, Winn P. Intravenous self-administration of nicotine is altered by lesions of the posterior, but not anterior, pedunculopontine tegmental nucleus. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2169 - 75.
21. Green TA, Crooks PA, Bardo MT, Dvoskin LP. Contributory role for nornicotine in nicotine neuropharmacology: nornicotine-evoked [³H] dopamine overflow from rat nucleus accumbens slices. *Biol Pharmacol*. 2001; 62: 1597 - 603.
22. Papke RL, Dvoskin LP, Crooks PA. The pharmacological activity of nicotine and nornicotine on nAChRs subtypes: relevance to nicotine dependence and drug discovery *J Neurochem* 2007; 101: 160 - 7.
23. Middleton LS, Crooks PA, Wedlund PJ, Cass WA, Dvoskin LP. Nornicotine inhibition of dopamine transporter function in striatum via nicotinic receptor activation. *Synapse* 2007; 61: 157 - 65
24. Stairs DJ, Neugebauer NM, Wei X, Boustany C, Hojehmat M, Cassis LA, Crooks PA, Dvoskin LP, Bardo MT. Effects of nornicotine enantiomers on intravenous S(-)-nicotine self-administration and cardiovascular function in rats. *Psychopharmacology* 2007; 190: 145 - 55.
25. Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci*. 2002; 22: 3326 - 31.
26. Scherma M, Fadda P, Le Foll B, Forget B, Fratta W, Goldberg SR, et al. The endocannabinoid system: a new molecular target for the treatment of tobacco addiction. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2008; 7: 468 - 81.
27. Chen X, Williamson VS, An SS, Hetta JM, Aggem SH, Neale MC, et al. Cannabinoid receptor 1 gene association with nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 816 - 24.
28. González S, Cascio MG, Fernández Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. *Brain Res*. 2002; 30: 73 - 81.



29. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. *Neuron*. 1998; 21; 467 - 76.
30. Xue Y, Domino F. Tobacco/nicotine and endogenous brain opioids. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32: 1131 - 8.
31. Britt JP, McGehee DS. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2008; 28: 1672 - 81.
32. Berlin J and Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *J Int Neuropsychopharmacol*. 2001; 4: 33 - 42.
33. Guillem K, Vouillac C, Azar MR, Parsons LH, Koob GF, Cador M, Stinus L. Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats. *J Neurosci*. 2005; 25: 8593 - 600.