

TRULLÉN P, ET AL. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA ADICCIÓN A LA NICOTINA: ¿EL POR QUÉ DE UN NUEVO TRATAMIENTO PARA DEJAR DE FUMAR?

17. Leshner AI. Understanding drug addiction: implications for treatment. *Hospital Practice* 1996;15:47-59.
18. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Role of the limbic system independence on drugs. *Ann Med* 1988;30:397-405.
19. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. 7<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1996.
20. Henningfield JE, Schuh LM, Jarvik ME. Pathophysiology of tobacco dependence. En: Bloom F, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995; p. 1715-20.
21. Ponteri Fe, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the *nucleus accumbens* and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-7.
22. Hildebrand BE, Panagis G, Svensson TH, Nomikos GG. Behavioral and biochemical manifestations of mecamylamine precipitated nicotine withdrawal in the rat: role of nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:560-74.
23. Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. Mechanisms and prospects. *CNS Drugs* 2000; 13:265-85.
24. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379:733-6.
25. Kulkarni SK. Clonidine and abstinence syndrome. *Drugs Today* 1988;24:411-9.
26. Matta SG, Foster CA, Sharp BM. Nicotine stimulates the expression of c-fos protein in the parvocellular paraventricular nucleus and brainstem catecholaminergic regions. *Endocrinology* 1993;132:2149-56.
27. Grenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. *Br J Addict* 1989;84:477-92.
28. Matta SG, Singh J, Sharp BM. Catecholamines mediate nicotine-induced adrenocorticotropin secretion via alpha-adrenergic receptors. *Endocrinology* 1990;127:1646-55.
29. Westfall TC, Mereu G, Vickery L, Pery H, Naes L, Yoon KWP. Regulation of nicotine of midbrain dopamine neurons. En: Nordberg A, Fuxe K, Holmstedt B, Sundwall A, editors. *Nicotinic receptors in the CNS: their role in synaptic transmission*. Elsevier, *Prog Brain Res* 1989;79:73-185.
30. Wonnacott S. Brain nicotine binding sites. *Hum Toxicol* 1987; 6:343-53.
31. McGehee DS, Role LW. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. *Annu Rev Physiol* 1995;57:521-46.
32. Marks MJ, Burch JB, Collins AC. Effects of chronic nicotine infusion on tolerance development and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226:817-25.
33. Benwell ME, Balfour DJ, Anderson JM. Evidence that tobacco smoking increases the density of 3H nicotine binding sites in human brain. *J Neurochem* 1988;50:1243-7.
34. Koob GF. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function on reward pathways. *TiPS* 1992;13:177-84.
35. Ismail Z, El-Guebaly N. Nicotine and endogenous opioids: toward specific pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 1998;43:37-42.
36. Wewers ME, Dhatt RK, Sniveely TA, Tejwani GA. The effects of chronic administration of nicotine on antinociception, opioid receptor binding and met-enkephalin levels in rats. *Brain Res* 1999;822:107-13.
37. Krisnam-Sarin S, Rosen MI, O'Malley SS. Naloxone challenge in smokers. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:663-8.
38. Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Rev* 1997;25:192-216.
39. Shoaib M, Stolerman IP. MK-801 attenuates behavioural adaptation to chronic nicotine administration in rats. *Br J Pharm* 1992;105:514-5.

### Otros receptores de la adicción

Existen otros neurotransmisores con posibles acciones sobre receptores específicos que actuarían sobre la adicción a la nicotina y sus consecuencias.

#### *Sistema opioide: receptores de los péptidos opioides endógenos (POE)*

Este sistema nace en el núcleo arcuato del hipotálamo mediobasal y proyecta sus conexiones a múltiples áreas cerebrales que incluyen el sistema límbico, en especial el área tegmental ventral y el núcleo *accumbens*<sup>34</sup>. Así, el funcionalismo opioidérmico puede mediar en la activación del sistema mesolímbico-cortical, provocado por la administración de sustancias tóxicas, entre la que se encuentra la nicotina.

Los péptidos opioides endógenos actúan sobre los receptores opioides, y estos péptidos están relacionados con las respuestas al estrés, apetito, con la respuesta a la recompensa natural. De estos péptidos, los más ampliamente implicados en la adicción a la nicotina son los de la familia de la proopiomelanocortina, que contiene betaendorfina y metencefalina. Es de destacar la participación de los receptores opioides endógenos en la instauración de la conducta de autoadministración y de las respuestas reforzadoras positivas del consumo de sustancias adictivas (nicotina)<sup>35,36</sup>.

La interacción entre el sistema opioide y el dopaminérgico se ha observado en el síndrome de abstinencia a determinadas sustancias adictivas. Estos péptidos opioides pueden formar parte de la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* en su área tegmental ventral.

En sujetos dependientes de la nicotina la administración de naloxona produce un incremento, dependiente de la dosis, de los síntomas del SAN, lo que apunta a una alteración del funcionamiento opioide en la dependencia nicotínica<sup>37</sup>.

La participación del sistema opioide en la dependencia nicotínica puede venir dada por el hecho de contribuir en la fase de adquisición de la dependencia y por las propiedades bifásicas de la nicotina, que a dosis altas potencia esta función mientras que a dosis bajas la inhibe<sup>35</sup>. Es conocido que la localización de receptores nicotínicos coincide en múltiples zonas cerebrales con los opioides, y que la administración de nicotina libera opioides endógenos (metencefalina) en el núcleo *accumbens*, zona relacionada con los fenómenos de recompensa<sup>37</sup>.

La posible participación de los sistemas opioidérgicos en la dependencia nicotínica se basa en estudios experimentales. Wewers et al<sup>36</sup> observaron que la administración prolongada de nicotina en animales de experimentación ocasionaba en el núcleo estriado un aumento del número de receptores opioides  $\mu$ , que se acompañaba de una disminución de la metencefalina en el núcleo estriado y en el diencefalo.

#### *Mecanismos glutamatérgicos*

Los estudios de Pierce y Kalivas<sup>38</sup> demostraron la relación entre la sensibilización conductual inducida por sustancias adictivas y el consecuente incremento 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 en el área tegmental ventral y núcleo *accumbens* (receptores D1-like), ya que las fibras glutamatérgicas proyectan de nuevo sus terminales hacia estructuras mesolímbicas.

El aminoácido glutamato es un neurotransmisor excitador en el SNC, participando en la transmisión sináptica rápida a través de la activación de sus receptores ionotrópicos y metabotrópicos. El receptor glutamatérgico ionotrópico subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), merced a un proceso dependiente de la actividad, orienta las fibras nerviosas hacia las dianas correctas y determina sus conexiones sinápticas. Los receptores de NMDA participan en el aprendizaje-memoria y en los trastornos de ansiedad y angustia, así como en la sensibilización conductual, tolerancia y dependencia a sustancias adictivas. Con esto se demuestra la capacidad de los antagonistas del NMDA para atenuar el desarrollo de sensibilización a la nicotina<sup>39</sup>.

#### *Vía serotoninérgica*

Los estudios realizados hasta la actualidad señalan que las manipulaciones de la actividad serotoninérgica tienen escaso impacto sobre los fenómenos de preferencias, abstinencia y dependencia nicotínica, no estando aclarados todavía.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez L, Carreras JM, Quesada M. Dejar de fumar: hoy no vale el empirismo. Pulmon 2002;2:11-8.
2. Pérez Trullen A. Naturaleza del humo del tabaco: farmacología de la nicotina. Arch Bronconeumol 1995;31:101-8.
3. Goldstein MG. Bupropion sustained release and smoking cessation. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 4):66-72.
4. Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Engl J Med 1988;319:1318-30.
5. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F. Effects of nicotine on the nucleus *accumbens* and similarity to those of addictive drugs. Nature 1996;382:255-7.
6. Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. Clin Genet 1995;47:236-44.
7. Nakajima M, Yamamoto T, Nunoya KI, et al. Role of human cytochrome P4502A6 in c-oxidation of nicotine. Drug Metab Dispos 1996;24:1212-17.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
9. Rose JE. Nicotine addiction and treatment. Ann Rev Med 1996;47:493-507.
10. Sherwood N. Effects of nicotine on human psychomotor performance. Hum Psychopharm 1993;8:155-84.
11. Clarke PBS. Nicotine dependence-mechanisms and therapeutic strategies. Biochem Soc Symp 1994;59:83-95.
12. Lee EW, D'Alonzo GE. Cigarette smoking, nicotine addiction, and its pharmacologic treatment. Arch Intern Med 1993;153:34-8.
13. Henningfield JE. Nicotine medications for smoking cessation. N Engl J Med 1995;333:1196-203.
14. De Sarno P, Giacobini E. Modulation of acetylcholine release by nicotine receptors in the rat brain. J Neurosci Res 1989;22:194-200.
15. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. Science 1997;275:1593-9.
16. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. Trends Pharmacol Sci 1994;15:264-70.

cual forma parte el núcleo *accumbens*; por tanto, la inhibición de la MAO-B se asocia a un aumento de la actividad dopaminérgica. La disminución de la MAO propiciada por la nicotina aumentará, por consiguiente, la disponibilidad de dichos transmisores, lo que permite entender determinadas acciones neuropsíquicas de la nicotina<sup>16</sup>.

### Sistema noradrenérgico

Está relacionado con la adicción a sustancias adictivas, entre la que se incluye la nicotina, y su vía se origina en pequeños grupos neuronales del tronco cerebral, siendo el mayor y principal de ellos el *locus coeruleus*. Así, el *locus coeruleus* es el núcleo noradrenérgico más importante del que se emiten proyecciones que van a inervar importantes estructuras, como el hipocampo, septo, hipotálamo, tálamo, cerebelo, neocórtex y amígdala. Este núcleo es eminentemente noradrenérgico y está muy implicado en los estados de ansiedad; de él parten diferentes vías, una de ellas muy relacionada con las respuestas emocionales al SAN, que posee terminales en la amígdala. Existe una importante relación entre la intensidad del SAN y la actividad del sistema noradrenérgico<sup>25</sup>.

Este sistema tiene como neurotransmisor principal la noradrenalina, formada en el cerebro a partir del aminoácido precursor tiroxina, que se encuentra en la circulación sanguínea. Una vez en la neurona, la tiroxina sigue un proceso de transformación, principalmente mediante la tiroxina hidroxilasa, en noradrenalina y su principal metabolito, el 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MHPG o MOPEG). Es almacenada en vesículas para posteriormente ser liberada al espacio intersináptico para actuar sobre sus receptores específicos. Estos son de tres tipos: alfa(1, alfa(2 y betaadrenoceptores, con diferentes subtipos, alfa(1, alfa(1B, alfa(2A, alfa(2B y alfa(2C, beta(1, beta(2 y beta(3. La propia noradrenalina es el principal elemento regulador de su liberación actuando sobre los receptores del subtipo alfa(2 que se encuentran situados en la membrana presináptica (autorreceptores). La noradrenalina sufre un proceso de recaptación para el que necesita un transportador de la misma familia que el transportador de dopamina<sup>19</sup>.

Se ha demostrado que, cuando una persona adicta se abstiene de fumar y descienden los valores de nicotina, en las neuronas noradrenérgicas del *locus ceruleus* se produce una descarga anormal de noradrenalina. Estas neuronas se sobreexcitan y, en consecuencia, descargan noradrenalina en su interior, proceso que explicaría el SAN que aparece inmediatamente después de la deshabituación del tabaco por la retirada de la nicotina. Matta et al<sup>26</sup> detectaron que la administración de nicotina incrementa la expresión de *c-fos*, un gen de activación temprana en el *locus ceruleus*, mientras que la betaendorfina, a través de receptores  $\mu$ , inhibe presinápticamente la liberación de noradrenalina de las proyecciones del *locus ceruleus*.

El *locus ceruleus* se activa en respuesta a situaciones de estrés, tal como se supone que ocurre en el SAN. De hecho, la administración de nicotina incrementa las des-

cargas neuronales (*firing*) en el *locus ceruleus*<sup>27</sup> y activa el eje hipotálamo-hipofisario a través del sistema noradrenérgico causando la liberación de hormona adrenocorticotropina (ACTH) y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que aumenta en el núcleo central de la amígdala, con lo que modula el estrés y la ansiedad durante la abstinencia, así como de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y de la hormona de liberación de la hormona luteinizante (LHRH)<sup>18,28</sup>.

### Sistema colinérgico

El sistema colinérgico, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina, interconexiona con diferentes estructuras del núcleo estriado, como el caudado y el putamen, *accumbens* y núcleo de Meynert, desde el cual se establecen conexiones con la corteza y la amígdala, al tiempo que los primeros reciben información de vías dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra y de vías glutamatérgicas procedentes de la corteza.

La nicotina actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos específicos para la acetilcolina (nAChRs), presinápticos (*locus niger*, núcleo *accumbens*, hipocampo, terminaciones nerviosas motoras, etc.) y postsinápticos (sustancia negra, *locus ceruleus*, núcleo intercaudado, núcleo Meynert, células de Reinschaw, terminaciones sensitivas del sistema nervioso simpático y parasimpático, etc.). Aunque se ha señalado que los nAChRs de alta afinidad son principalmente presinápticos, por lo que afectarían a la liberación y/o al contenido de acetilcolina, así como de otros neurotransmisores como la dopamina y la serotonina<sup>29</sup>, estos receptores nAChRs son proteínas que pueden ser desensibilizadas si son expuestas durante un período de tiempo prolongado a un agonista, como es en este caso la nicotina<sup>30</sup>. Es de destacar el estudio de McGehee y Role<sup>31</sup>, quienes observaron que estos receptores estaban compuestos por combinaciones de diferentes subunidades, de al menos 7 subunidades  $\alpha$  y 3  $\beta$ , siendo el receptor predominante el  $\alpha(4 \beta(2$ , que representa más del 90% de fijación con alta afinidad.

La variación interindividual en cuanto a la intensidad y persistencia del SAN en los fumadores pudiera explicarse por los cambios en la función cerebral, producidos éstos por la exposición a dosis altas y continuadas de nicotina.

En 1983 Marks et al<sup>32</sup> demostraron en animales que, tras la administración crónica de nicotina, se producía un incremento de la densidad de los receptores nicotínicos en distintas áreas del cerebro. Años después, en 1988, Benwell et al<sup>33</sup> publicaron los hallazgos encontrados en estudios *post mortem* de cerebros humanos, en los que observaron un aumento de la densidad de los receptores nicotínicos en diferentes áreas cerebrales de fumadores que son claves en la regulación de las funciones cognitivas y afectivas. Este aumento de la densidad de los receptores que responden a la nicotina sería probablemente el reflejo de un proceso adaptativo a la prolongada desensibilización del receptor nicotínico que posiblemente influiría en el desarrollo de tolerancia y adicción-SAN<sup>30,32</sup>.

### Sistema dopaminérgico

El sistema dopaminérgico en el SNC se encuentra estrechamente relacionado con los efectos estimulantes psicomotores y con los procesos de refuerzo de la auto-administración o del aprendizaje incentivado, es decir, con lo que se denominan circuitos de recompensa o propiedades gratificantes, ligados tanto al consumo natural (alimentos) como al abuso de sustancias adictivas, incluida la nicotina<sup>15</sup>.

Se cree que es la principal vía del SNC por la que se llevan a cabo las acciones de todas las sustancias adictivas, incluida la nicotina, estando mediatizada por la estimulación del sistema mesolímbico (dopaminérgico, lo que conduce a la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*<sup>16,17</sup>.

En el SNC, el sistema dopaminérgico está constituido por diferentes vías y núcleos. Estas vías son la mesolímbica-cortical, nigroestriatal y tuberoinfundibular. Las vías dopaminérgicas largas en el SNC se originan en el área tegmental ventral (ATV) y en la sustancia negra (SN). A partir de aquí se proyectan hacia el neostriado (caudado y putamen), el córtex límbico (área medial prefrontal, córtex cingular y área entorrinal) y otras áreas límbicas (*septum*, tubérculo olfatorio, núcleo *accumbens*, amígdala y córtex piriforme). Los dos últimos grupos son conocidos y denominados frecuentemente como vía mesocortical y vía mesolímbica, respectivamente<sup>16,18</sup>.

La vía mesolímbica tiene sus cuerpos celulares en el ATV y de aquí emite sus axones hacia el núcleo *accumbens*; tanto esta vía como el núcleo *accumbens* están intensamente relacionados con los procesos de adicción a la nicotina. Es decir, la vía mesolímbica dopaminérgica es la más relacionada con los procesos de adicción a la nicotina. Esta nicotina activa libera dopamina en el núcleo *accumbens*, núcleo que es fundamental en la adicción a la nicotina y que se subdivide en dos zonas, la ventromedial o núcleo y la dorsolateral o corteza-cubierta. El núcleo está implicado en la integración y expresión de las emociones, a través de sus proyecciones hacia la amígdala, el hipotálamo lateral y la sustancia gris central, mientras que la corteza está implicada en las funciones motoras<sup>16,18</sup>.

Este sistema recibe su nombre de la dopamina, su principal neurotransmisor. Al igual que otras catecolaminas, la dopamina es una amina biógena, que se origina en el SNC a partir del aminoácido precursor tiroxina, que es transportado a través de la barrera hematoencefálica para ser incorporado a las neuronas dopaminérgicas. Una vez que la dopamina es sintetizada y almacenada en vesículas, se libera al espacio intersináptico para que pueda ejercer sus acciones específicas sobre determinados receptores. La dopamina se metaboliza en el SNC dando lugar a tres metabolitos: el ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilacético o ácido homovanílico (HVA), el ácido 3-4-hidroxifenilacético (DOPAC) y, en menor proporción, la 3-metoxitiramina (3MT). La acumulación de HVA en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo es un buen índice de la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro; lo mismo puede

decirse, aunque con menor consistencia, de la 3MT y del DOPAC<sup>18,19</sup>. Uno de los mecanismos que mantienen la homeostasis en el ciclo de la dopamina es la existencia de un proceso de recaptación (*reuptake*) hacia el terminal presináptico mediante el transportador de la dopamina (DAT), formado por una proteína de aproximadamente 619 aminoácidos<sup>19</sup>.

Tanto en la neurona dopaminérgica (autorreceptores) como en la neurona postsináptica a esta misma neurona, hasta el momento actual, se han descrito 5 subtipos diferentes de receptores agrupados, según sus efectos de inhibición/estimulación, con lo que activan/inhiben la formación de AMPc por la enzima adenilato ciclasa mediante la estimulación/inhibición de la proteína G, en dos grupos denominados *D1-like* (incluirla el propio D1 y el D5) y *D2-like*, subdividido en receptores D2 largo y D2 corto, con una farmacología parecida. Otros receptores dentro de los D2 son el denominado D3, que tiene una farmacología y distribución en el SNC diferente, y el D4. Actualmente existe evidencia de que los receptores del grupo D1 están implicados en el aprendizaje incentivado mediado por la dopamina; así, la acción del tipo D1 es la de acoplarse y estimularse con la adenilato ciclasa, en tanto que la del grupo D2 es la de inhibirse<sup>16-18,20</sup>.

El uso continuado de nicotina induce cambios adaptativos sobre el funcionamiento neuronal (neuroadaptación) del sistema dopaminérgico, los cuales se manifiestan al interrumpir la administración de la nicotina y provocan efectos opuestos a los que produce ésta, con lo que contribuyen a mediatizar la conducta adictiva. En el fumador también existe una disminución de la función dopaminérgica al interrumpir la administración de nicotina.

Una vez administrada la nicotina a animales, es capaz de aumentar el flujo de dopamina de manera específica en la corteza, pero no en el núcleo o *core*. Por tanto, la nicotina se comporta como cualquier otra droga adictiva en el núcleo *accumbens*, y su adicción está mediada por la liberación de dopamina en la corteza de este núcleo<sup>21</sup>. Sin embargo, la administración crónica de nicotina en animales induce hipofunción dopaminérgica, que se manifiesta mediante una disminución de la concentración de dopamina en el área mesolímbica durante la interrupción de la administración, y por una hiperfunción dopaminérgica relacionada con procesos de sensibilización. La dinámica de la dopamina en el núcleo *accumbens* durante el SAN ha hecho que Hildebrand et al<sup>22</sup> demostraran que se produce una caída de las concentraciones de dopamina y de sus dos metabolitos DOPAC y HVA en el núcleo *accumbens* durante el SAN precipitado experimentalmente por la administración aguda de mecamilamina, antagonista de los receptores nicotínicos centrales<sup>23</sup>.

En 1996 Fowler et al<sup>24</sup>, mediante estudios con tomografía de emisión de positrones (PET), demostraron en los fumadores una reducción del 40% de los valores de monoaminoxidasa B (MAO-B) en comparación con los no fumadores o con los ex fumadores. Dicha enzima se encuentra implicada en la disminución de la actividad de la dopamina y noradrenalina en el *estriatum* del

psicopatología subyacente o comorbilidad y de su deterioro físico, incluido el posible deterioro cerebral. Estas dificultades terapéuticas llevaron a mantener durante muchos años una negatividad terapéutica, no disponiéndose de recursos sanitarios para la deshabitación tabáquica. Sin embargo, la propia patología del fumador y sus problemas sociosanitarios consiguieron hacer reaccionar tanto a la sociedad en general como a las autoridades y profesionales sanitarios, y consecuentemente a los investigadores, liderados económicamente por la industria farmacéutica. Es por ello que en 1955 se abre en Estocolmo la primera clínica de deshabitación tabáquica, pero no es hasta finales de la década de los 60, en que surge el Centro de Drogodependencias de Londres dirigido por Michell Rossell, donde trabajan destacados científicos como Neal Benowitz, Karl Fagerström, Martin Jarvis o Martin Raw, entre otros<sup>1</sup>, cuando se desarrolla el tratamiento específico del fumador. En la actualidad el abordaje terapéutico farmacológico del tabaquismo es muy amplio y variado, dependiendo del propio diagnóstico, de las preferencias del fumador y del médico que lo trata, así como de los objetivos que se pretenden conseguir. Para ello se hace necesario un amplio conocimiento de la neuropsicobiología de la adicción al tabaco.

La nicotina es uno de los principales componentes del humo del tabaco, con rápida absorción y acumulación en el cerebro, constituyendo la sustancia más directamente implicada en la producción de la dependencia al consumo de cigarrillos y su posterior adicción<sup>2,3</sup>. Así, la adicción a la nicotina es un proceso psicopatológico perfectamente constituido, con amplias bases neurobiológicas y fisiopatológicas, que da lugar a una clínica determinada, con consecuencias desagradables al interrumpirse su administración<sup>2,4,5</sup>. Se han implicado múltiples factores, entre otros, genéticos; así, Edwards et al<sup>6</sup> demostraron en gemelos que existen factores hereditarios que influyen en hasta un 50% de los fumadores. También existirían factores metabólicos, y así, para Nakajima et al<sup>7</sup>, en la adicción puede influir la capacidad de metabolización de la nicotina en el hígado, en el que intervienen enzimas del tipo citocromo P450 (CYP2D6 y CYP2A6), que catabolizan la conversión de nicotina en cotinina.

El DMS-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), en su cuarta edición, establece que la adicción a la nicotina es una auténtica adicción con consecuencias tanto somáticas como psíquicas<sup>8</sup>. La nicotina tiene algunos efectos favorables, como la disminución de la irritabilidad y la pérdida de peso<sup>9</sup>, así como efectos positivos sobre la atención y la función psicomotora<sup>10</sup>, en parte debidos a la estimulación por la nicotina de las vías colinérgicas y monoaminérgicas (dopaminérgicas del sistema mesolímbico)<sup>11</sup>. Los efectos gratificantes producen un refuerzo positivo del consumo de tabaco, mientras que los síntomas del SAN (síndrome mental orgánico que aparece después de algunas horas de dejar de fumar- pueden persistir hasta 4 semanas, provocando un refuerzo negativo, aunque con variación interpersonal de curso e intensidad<sup>12,13</sup>.

El SAN revela que el consumo crónico desencadena una adaptación del organismo, estado fisiopatológico que se conoce como dependencia física y que no se ma-

nifiesta mientras se mantenga el consumo, revelándose como la causa más frecuente de recaídas. La gravedad y duración del síndrome varían ampliamente de un fumador a otro; no obstante, su magnitud está relacionada con las concentraciones previas de nicotina, junto a la existencia de factores ambientales asociados (publicidad, olor del humo, etc.). El SAN parece estar mediado por el efecto rebote de procesos neurobiológicos adaptados por el uso prolongado de nicotina. Es de destacar que, dado que las recompensas que produce el hábito de fumar en el cerebro son inmediatas, el potente e irrefrenable deseo de fumar y la tendencia a readministrar la nicotina se producen a las pocas horas de comenzar la abstinencia.

Las propiedades adictivas de la nicotina y el SAN que se desarrolla tras su retirada se encuentran estrechamente relacionadas con las acciones directas sobre estos receptores e indirectamente por su actuación sobre otros sistemas de neurotransmisión, principalmente el sistema dopaminérgico y noradrenérgico.

Dicha neurotoxicidad funcional podría conducir a un cambio en el punto de ajuste o referencia para la recompensa asociada a la nicotina, lo cual puede representar un estado que contribuya a la vulnerabilidad, la recidiva y la entrada en el circuito de la adicción. La progresión desde el consumo ocasional hasta la dependencia se produce generalmente tras varios años de fumar a diario. La conducta adictiva de las sustancias en general y de la nicotina en particular se produce por la estimulación de los sistemas de recompensa cerebrales, fundamentalmente de los sistemas mesolímbico-dopaminérgico, que hacen que la conducta se mantenga.

La nicotina posee unas propiedades neuropsicofarmacológicas características, al relacionarse con diferentes sistemas de neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC). Se une a receptores específicos que, según su localización, efectos celulares y funcionales, son conocidos como receptores de tipo muscular y receptores de tipo neuronal. Así, en general los circuitos neurológicos más elementales para el control de la conducta tienen su base en el sistema de neurotransmisión cerebral con interacción equilibrada, que dará lugar al comportamiento de la persona, actuando como neuromoduladores en sinapsis centrales y como neurotransmisores en sinapsis periféricas. De los neurotransmisores implicados destacan la acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina y neuropéptidos del tipo glutamato, ácido gammaaminobutilíco (GABA) y glicina. Es de destacar que la acetilcolina se comporta como un agonista de los dos tipos de receptores, mientras que la nicotina lo hace como un agonista de sólo los receptores de tipo neuronal, y la mecamilamina, como un antagonista de éste<sup>14,15</sup>.

La mejor comprensión de las características de la neurotransmisión ayudará a entender estos mecanismos y, en consecuencia, a la aplicación de las nuevas terapias de la adicción al tabaco-nicotina.

### Sistema monoaminérgico

Dicho sistema incluye a su vez al sistema dopaminérgico y noradrenérgico, que seguidamente comentaremos.

# Bases neurobiológicas de la adicción a la nicotina: el porqué de un nuevo tratamiento para dejar de fumar

A. Pérez Trullén, I. Herrero\*, M.L. Clemente\*\*, J.M. Pérez Trullén\*\*\* y L. Sánchez Agudo L\*\*\*\*

Jefe de Sección. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Profesor asociado de Medicina-Unizar.

\*Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. \*\*Centro de Atención Primaria Perpetuo Socorro-Huesca.

\*\*\*Neurólogo. Hospital Royo Villanova. Zaragoza. \*\*\*\*Servicio de Neumología. Instituto Carlos III. Madrid.

## Introducción

El procesamiento de la información es uno de los aspectos más importantes de la vida diaria. El registro adecuado, la selección e interpretación de los estímulos externos son esenciales para el correcto funcionamiento del ser humano. Por tanto, no sorprende que las alteraciones en el procesamiento de la información puedan ocasionar trastornos.

La humanidad ha utilizado—consumido diferentes tipos de sustancias adictivas con el fin de modificar su estado de humor, pensamiento o incluso la propia conducta, la mayor parte de las veces en el marco de un uso socialmente aceptable. Se entiende por drogodependencia todo trastorno progresivo, crónico y recurrente del cerebro, caracterizado por un deseo compulsivo de consumir una sustancia adictiva, con pérdida del control sobre dicho consumo. Las consecuencias de dichas conductas se pueden perpetuar y la repetición de éstas aumenta la probabilidad de que un comportamiento suceda en el futuro, denominándose a ello refuerzo, que sucede tanto si la conducta es positiva como negativa. En el caso de las sustancias adictivas, el estímulo relevante es la propia sustancia adictiva con sus efectos tras la administración, siendo la conducta la autoadministración de la sustancia. Existen 4 fuentes principales de refuerzo: positivo, negativo, positivo condicionado y negativo condicionado. En el refuerzo positivo el estímulo produce un aumento de la conducta, asociado a estados de humor positivos denominados recompensas. El refuerzo negativo es un estímulo cuya eliminación produce un incremento en la conducta, está asociado a estados de humor negativos, debiendo distinguirse del castigo, el refuerzo positivo condicionado y el refuerzo negativo condicionado. La aparición del síndrome de abstinencia actúa como refuerzo negativo para la autoadministración de una sustancia adictiva y, al mismo tiempo, el refuerzo positivo sería la sensación de placer de la sustancia para poder autoadministrársela. La persistencia de estas 4 fuentes está relacionada con las bases biológicas del refuerzo, estando implicados componentes del circuito neuronal de recompensa, constituido por el sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical y el sistema pálido(estriatal).

La exposición repetida a la mayoría de sustancias adictivas induce un incremento progresivo de algunas respuestas, que se conoce como “sensibilización conductual”. Es un fenómeno opuesto a la tolerancia y se observa al estudiar los efectos de la sustancia sobre la actividad locomotora, contemplándose como una forma de aprendizaje que engloba un incremento progresivo de las respuestas de tipo incondicionado y de otro incremento dependiente del contexto, que resulta de la asociación de los efectos de la sustancia adictiva con los estímulos ambientales. Estos fenómenos de sensibilización conductual han sido relacionados con el deseo compulsivo de consumo de la sustancia (*craving*) y su búsqueda compulsiva. En ocasiones la aparición tanto de la sensibilización conductual como de la tolerancia depende de factores ambientales asociados al consumo de la sustancia adictiva, convirtiéndose en estímulos condicionados de gran importancia en el desarrollo de dichos fenómenos.

El papel que desempeña la nicotina en la adicción al tabaco es similar al de la cocaína en el consumo de coca, al de la morfina en el consumo de opiáceos y al del etanol en el consumo de bebidas alcohólicas, considerándose la nicotina una droga psicoactiva que produce tolerancia, dependencia, refuerzo, y la interrupción de su administración, el síndrome de abstinencia nicotínica (SAN).

El tratamiento farmacológico del fumador plantea dificultades derivadas del binomio fumador-tabaco, de la

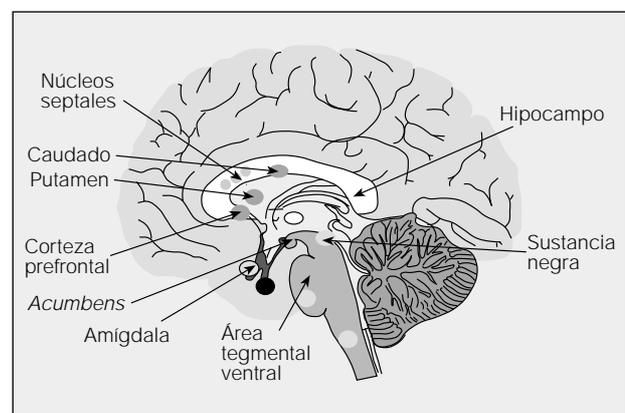


Fig. 1. Esquema de los principales centros y vías implicados en la adicción al tabaco.

0Correspondencia: Dr. A. Pérez Trullén.

Jefe de Sección. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.