

Recibido: 16.11.2017 | Aceptado: 03.12.2017

Palabras clave: Nicotina, receptores nicotínicos, adicción acetilcolina y sistema nervioso central.

La nicotina, de la adicción al uso médico

MARCELA MIRANDA MORALES

mirmormar@gmail.com

MARCO ATZORI

ROBERTO CUEVAS OLGUÍN

FACULTAD DE CIENCIAS, UASLP

La nicotina es el principal componente del humo del cigarro, un alcaloide que en su forma pura es líquido y soluble en agua. Su estructura química le permite mimetizar algunos de los efectos biológicos producidos por el neurotransmisor llamado acetilcolina que es producido por el organismo

(figura 1). Se obtiene de la planta de tabaco, la cual conocemos desde hace al menos 10000 años y pobladores americanos la utilizaban en rituales religiosos. En Norteamérica el tabaco se usaba como parte del ritual al fumar la pipa de la paz, símbolo de un lazo de amistad, además fue



uno de los regalos de bienvenida a los europeos ofrecido por los indígenas americanos; de hecho, Cristóbal Colón fue el primero en llevar plantas de tabaco a Europa, utilizadas por la aristocracia europea frecuentemente como plantas de ornato.

Debido a su potencial económico, en 1573 se presentaron plantas de tabaco ante la corte de la reina Elizabeth I y, en menos de 40 años, miles de tiendas lo vendían para uso recreativo. Portugueses y españoles se dieron a la tarea de llevar este alcaloide americano a Asia y África, para el siglo XVII los productos derivados de él habían sido distribuidos en todo el mundo como mercancías suntuosas. En Inglaterra las semillas de tabaco se popularizaron en los clubes de fumado-

res, mientras que en Francia inhalar el humo de esta planta representaba cerca de 90 por ciento de sus formas de consumo. Fue hasta mediados del siglo XIX cuando se desarrolló el proceso de secado a temperaturas altas en Carolina del Norte en Estados Unidos de América, lo que propició el consumo en masa de tabaco en cigarrillos manufacturados (Castaldelli-Maia *et al.*, 2015).

Efectos biológicos de la nicotina

Este alcaloide es altamente tóxico y fue utilizado como pesticida hasta hace pocos años. Sus efectos se presentan de manera inmediata debido a su naturaleza química que le permite atravesar membranas biológicas al modificar diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Si bien los humanos lo han utilizado por un largo tiempo, el conocimiento de sus efec-

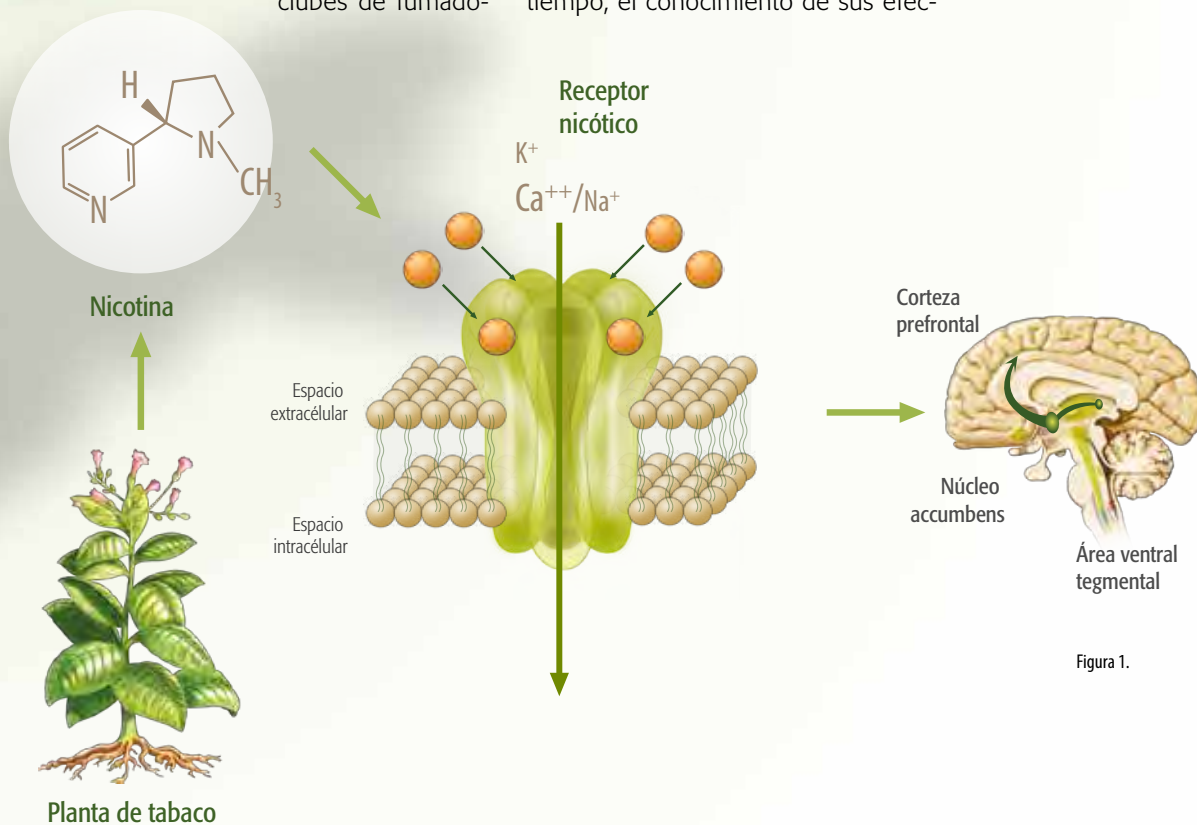


Figura 1.

tos sobre los sistemas biológicos han ido descubriéndose poco a poco. A la fecha, existe certeza de que uno de sus mecanismos de acción es la activación de los llamados receptores nicotínicos, grupos de proteínas canales localizadas en la membrana celular que se abren al unirse con la acetilcolina, sustancia liberada naturalmente por el nervio para activar el músculo.

Los receptores nicotínicos más estudiados se encuentran en la unión (sinapsis) neuromuscular, que representa la conexión entre el músculo voluntario y las neuronas que activan



La nicotina es un alcaloide altamente tóxico que fue usado como pesticida

el movimiento (motoneuronas). En esta sinapsis, la acetilcolina y los receptores nicotínicos son responsables de comunicar el impulso nervioso induciendo la contracción muscular. La producción de la nicotina puede interpretarse evolutivamente como un mecanismo de defensa de algunas plantas contra insectos, los cuales, al ingerir la hoja, quedan paralizados por la intoxicación inducida a través de la saturación de los receptores nicotínicos en las uniones musculares.

Varios tipos de receptores nicotínicos están presentes en otros órganos con



Pese a la abundancia de receptores nicotínicos en los músculos voluntarios (aquellos que podemos mover por voluntad), las acciones de la nicotina exógena (por uso de tabaco) se llevan a cabo principalmente a través de tres rutas:

1.

Incremento de la transmisión sináptica en el sistema nervioso periférico (o autónomo) que conecta el sistema nervioso central con vísceras, músculos involuntarios (como los del corazón, el intestino y el estómago) y glándulas del cuerpo.

2.

Activación de células cromafines, las cuales a su vez también liberan transmisores excitadores endógenos denominados 'catecolaminas', como la adrenalina y noradrenalina.

3.

La activación de varios circuitos internos del sistema nervioso central. Estas rutas son responsables de sus efectos en el sistema cardiovascular.

Por ejemplo, las rutas 1 y 2 inducen la liberación de epinefrina y norepinefrina, ambas afectan y elevan la frecuencia cardíaca y producen una disminución del diámetro de las arterias, lo cual eleva la presión arterial además de otros efectos que dependen de la concentración de la nicotina, de la sensibilidad de sus receptores y de otros factores como la predisposición a la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria vascular (Benowitz *et al.*, 2016; Mishra *et al.*, 2015).

funciones diferentes. Estos pueden estar formados por proteínas o subunidades idénticas (homoméricos) o diferentes (heteroméricos). A la fecha sólo son conocidas 12 subunidades que forman los receptores nicotínicos neuronales (Rahman, 2013). Su distribución es generalizada en muchos órganos y tejidos del cuerpo humano, de ahí las múltiples funciones en la salud y en enfermedades a las que contribuyen.

Sus efectos sobre el sistema respiratorio son inducidos por la exposición local de los pulmones a la nicotina inhalada y a través de la estimulación del reflejo vagal y ganglios parasimpáticos que incrementan la resistencia aérea causando broncoconstricción, de hecho, el consumo de nicotina contribuye al desarrollo de enfisema en fumadores (Mishra *et al.*, 2015).

También ha sido documentado que la nicotina tiene efectos sobre el metabolismo, debido a un incremento en la liberación de catecolaminas que estimulan el sistema nervioso autónomo, elevan la síntesis de glicógeno inducido por estimulación de los receptores adrenérgicos α , aumentan la lipólisis y disminuyen el peso corporal. Esto predispone al desarrollo de resistencia a la insulina y al síndrome metabólico (Mishra *et al.*, 2015). En las últimas décadas el grupo mayoritario de fumadores antes constituido por varones pasó a ser compuesto por mujeres, quienes, por su naturaleza biológica, están predispuestas a acumular lípidos, en particular durante y



Introducción de nicotina en los pulmones.

después del embarazo. La exigencia social de mantener una figura esbelta ha sido asociada con el consumo de nicotina, con el propósito (declarado) de reducir la acumulación de grasas corporales con graves efectos sobre la salud en general y en especial en el sistema cardiovascular, causados en parte por la nicotina y otras sustancias nocivas contenidas en los cigarrillos. (Zucker *et al.*, 2001)

Receptores nicotínicos y sistema inmune

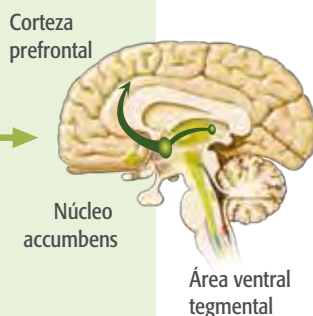
Por su parte, la comunidad científica también está evaluando la posibilidad de que la nicotina, o más bien algunas moléculas similares a ella, produzcan efectos beneficiosos en el organismo.

Desarrollo de la adicción

Una adicción es la necesidad interna de un individuo de continuar ingiriendo una sustancia después de haberla consumido. En este sentido, la nicotina es uno de los agentes con mayor potencial adictivo, se ha descrito que es comparable al de la cocaína e inferior al de la heroína, ambas ubicadas entre las drogas más conocidas.

El desarrollo de la adicción ha sido ampliamente investigado e involucra los siguientes procesos:

- la nicotina atraviesa la barrera hematoencefálica (ubicada entre los capilares cerebrospinales y el líquido en contacto directo con el sistema nervioso central).
- la nicotina activa receptores nicotínicos, un núcleo profundo del cerebro denominado área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés), la cual libera dopamina en el núcleo profundo accumbens (NAC, por siglas en inglés). Un gran número de estudios indica que el efecto de la dopamina en el NAC estimula el centro de recompensa cerebral, lo que refuerza su abuso y predisposición a la adicción (figura 1).



Además de este efecto, la estimulación crónica de los receptores nicotínicos de un tipo especialmente importante (llamado $\alpha 7$) en neuronas inhibitorias en otras áreas cerebrales parece reducir la respuesta, lo que aumenta la liberación de dopamina y produce un efecto placentero. Además de la desensibilización de los receptores $\alpha 7$, otros receptores nicotínicos han sido identificados e involucrados en una modulación similar, por lo cual han sido propuestos como blancos en el desarrollo de estrategias terapéuticas en el manejo de la adicción a la nicotina (Rahman, 2013).

En mujeres embarazadas las consecuencias de la adicción a la nicotina son especialmente graves para los fetos en desarrollo. La nicotina no sólo aumenta de manera significativa la probabilidad de abortos espontáneos, sino que también puede producir una amplia gama de síndromes, como alteraciones respiratorias, bajo peso, defectos de nacimiento y síndrome de muerte súbita en el neonato.

Hipótesis recientes sobre el origen de enfermedades neuropsiquiátricas (esquizofrenia, depresión y autismo) y neurodegenerativas (esclerosis múltiple, alzheimer y parkinson) parecen involucrar procesos de inflamación cerebral. Los receptores nicotínicos han sido identificados como bloqueadores o inhibidores de estos procesos inflamatorios del sistema nervioso central y periférico. En particular,

se ha descubierto el llamado reflejo antiinflamatorio, un fenómeno asociado con el sistema inmune innato que atenúa los efectos perjudiciales de la inflamación inducida por una actividad exagerada del sistema inmunológico (causado por moléculas denominadas citocinas proinflamatorias) que activan la rama descendente del nervio vago, una pareja de nervios que llega a numerosos órganos del



MARCELA MIRANDA MORALES

Realiza el Doctorado en Biología Molecular en el Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C. Es postdoctorante en el Laboratorio de Neurofisiología, Farmacología y Conducta, dirigido por el doctor Marco Atzori en la Facultad de Ciencias de la UASLP, en donde desarrolla el proyecto "Modulación de la comunicación neuronal en el sistema nervioso central en la salud y la enfermedad."




cuerpo pasando por el cuello. La activación de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ es fundamental en la reducción de la inflamación inducida por la activación del nervio vago.

Estos descubrimientos plantean la posibilidad de que la nicotina u otras moléculas afines puedan utilizarse y tratar una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos y degenerativos, y abre un área de investigación en busca de estrategias de reducción del daño por múltiples insultos originados por inflamación o activación inmunológica, en busca de alternativas o complementos a los tratamientos tradicionales de estas enfermedades (Atzori *et al.*, 2016).

Conclusión

La nicotina es una sustancia altamente tóxica que activa un grupo específico de receptores de membrana (nicotínicos), por ende, modula varios sistemas de comunicación celular, por ejemplo, entre neuronas (transmisión sináptica), la interacción entre el sistema nervioso central y el organismo, así como la inflamación central y periférica. Su potencial adictivo es equiparable al de drogas como la cocaína y heroína y es mediado por su efecto en el sistema nervioso central, en el que se involucran áreas relacionadas con centros de recompensa.

La principal forma de consumo de nicotina es a través del cigarro, hábito considerado como la segunda causa de muerte que puede ser prevenida; sin embargo, tiene varios efectos farmacológicos benéficos que parecen tener potencial terapéutico. Así, es

posible que la nicotina y las moléculas afines a ella, disminuyan la inflamación y, por lo tanto, algunos trastornos importantes degenerativos y psiquiátricos para los cuales no hay a la fecha algún tratamiento satisfactorio. La nicotina aún esconde secretos y sorpresas, la investigación de sus mecanismos de acción y potencial terapéutico del alcaloide y de sus derivados está todavía en pleno desarrollo. 

Referencias bibliográficas:

- Atzori, M., García-Oscos, F. y Arias, H. R. (2016). Alpha7 Nicotinic acetylcholine receptor-mediated anti-inflammatory actions modulate brain functions. *Neurotransmitter*, 3, pp. 1-15.
- Benowitz, N. L. y Burbank, A. D. (2016). Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(6), pp. 515-523.
- Castaldelli-Maia, J. M., Ventriglio, A. y Bhugra, D. (2016). Tobacco smoking: From 'glamour' to 'stigma'. A comprehensive review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(1), pp. 24-33.
- Mishra, A., Chaturvedi, P., Datta, S., Sinukumar, S., Joshi, P. y Apurva Garg, A. (2015). Harmful effects of nicotine. *Indian Journal Medical and Pediatric Oncology*, 36(1), pp. 24-31.
- Rahman, S. (2013). Nicotinic receptors as therapeutic targets for drug addictive disorders. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 12(5), pp. 633-640.