

## IV. NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TABAQUISMO

### NICOTINA, RECEPTORES Y SISTEMAS DE RECOMPENSA

EL USO DEL TABACO INHALADO surge en América y se extiende luego a todo el mundo. Los antecedentes históricos datan aproximadamente de 600 años d.C., pero su uso extensivo y cultivo se inicia desde el siglo XVI, a partir de su exportación a Europa. Se considera una de las adicciones más graves a las que se ha enfrentado la humanidad, ya que el potencial adictivo de la nicotina parece ser similar en intensidad a la que genera el uso de la cocaína. La Organización Mundial de la Salud estima en alrededor de 1 100 millones las personas afectadas actualmente de tabaquismo en el mundo, y las tasas de muerte para el año 2020, relacionadas con enfermedades derivadas de su uso, son de casi 10 millones (5). El consumo de tabaco se inicia a edades cada vez más tempranas, no así su abandono. Muchos jóvenes que recurren al tabaco tienen, con regular frecuencia, síntomas de depresión o problemas de aprendizaje. Se ha demostrado que otras sustancias que contiene el tabaco, y que no están relacionadas con la nicotina, producen inhibición de la monoaminooxidasa A y B, con lo que se obtiene un efecto antidepressivo secundario. El tabaquismo conduce a padecimientos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer de pulmón y de vejiga, la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral, entre otros. Las causas relacionadas con males producidos por el tabaco residen en los derivados de éste y no necesariamente en la nicotina, pero es ésta la sustancia responsable de la adicción (9).

La nicotina es un alcaloide natural derivado de la hoja del tabaco, *Nicotiana tabacum*, que ejerce acciones complejas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. El tabaco inhalado es la principal vía de administración de nicotina. Después de consumir un cigarrillo (el cual contiene de 0.5 a 1 mg de nicotina), alrededor de 25% de esta sustancia llega al cerebro en los siguientes 15 segundos, se somete a metabolismo hepático y tiene una vida media de dos horas aproxima-

mente (9). La nicotina circulante ejerce su acción con rapidez. La estimulación de los ganglios autonómicos del sistema nervioso periférico induce respuestas tanto estimulantes como depresoras. Su principal mecanismo de acción se activa a través de receptores de tipo nicotínico ubicados en diversas partes del sistema nervioso central y periférico. En la actualidad se conocen 16 variantes de receptores nicotínicos de acetilcolina, pero su principal expresión dentro del cerebro son las subunidades alfa 4, beta 2, alfa 7 (7, 10). Se sabe que en este tipo de receptores la nicotina ejerce su principal papel en el fenómeno de la adicción.

Como en otros casos, los centros cerebrales (el sistema límbico y el núcleo accumbens) conducen a un estado de recompensa y de placer (*reward system*), estimulan sus receptores y ocurre la liberación de neurotransmisores que condicionan estos efectos.

La estimulación de la subunidad beta 2 induce la liberación de dopamina (14). El sistema límbico posee gran cantidad de receptores combinados, como la subunidad alfa 4, beta 2, la cual expresa su efecto en presencia de nicotina circulante (7, 14). Otros sitios cerebrales responden de igual manera durante el proceso de adicción y se encuentran en los núcleos del rafe y en el área tegmental ventral (14). Los mecanismos exactos no se conocen, pero su relación con la liberación de otras aminas, incluyendo la dopamina, es la más frecuentemente descrita como responsable de los mecanismos de placer y recompensa.

La nicotina también libera otras sustancias, como la adrenalina, la vasopresina, betaendorfinas, ACTH y cortisol (9). Su acción es breve, por lo que requiere de exposición frecuente (14). Después de su inhalación, la nicotina accede rápidamente al sistema nervioso central brindando el efecto de placer y recompensa característico. Debido a que los receptores nicotínicos se ubican mayoritariamente en la región mesolímbica, hay cierta evidencia de que la memoria y trastornos de la atención mejoran en parte en pacientes expuestos a la nicotina. Estos resultados son controversiales y deben evaluarse más a fondo como alternativas de tratamiento para dichos problemas (15, 16).

## TRATAMIENTO

Se han publicado múltiples ensayos terapéuticos acerca del tabaquismo. El bloqueo de receptores es el más frecuentemente utilizado,

pero hay nuevas alternativas en pro del tratamiento de este tipo de adicción.

### *Clonidina*

Este antagonista alfa-adrenérgico ha sido utilizado en el tratamiento y preparación de pacientes con adicción al tabaco. Su efecto sobre el sistema simpático ayuda a atenuar la actividad asociada a la abstinencia y la avidez. Las dosis son variables y los resultados también. Su utilidad ha sido aceptada, pero deben considerarse los efectos colaterales que inducen, particularmente la hipotensión arterial (4, 8, 11) y el síncope.

### *Acetato de plata*

Sustancia de uso local que, al entrar en contacto en la boca con el humo del tabaco, produce un sabor desagradable. Ha sido utilizado en diversos estudios con resultados muy variables y poca validación de los mismos. Su eficacia reside en el apego del paciente a su uso y requiere, además, de terapia de apoyo como medida de tratamiento (1).

### *Terapia sustitutiva de nicotina*

Tiene gran aceptación en los programas de tratamiento del tabaquismo. La aportación de la nicotina en diversas formas, ya sea a través de goma masticable o de parches, ha sido validada en el tratamiento de este tipo de adicción, ya que al reducir lo inhalado se induce al paciente a dejar el hábito al evitar la abstinencia y la avidez durante esta fase.

Las presentaciones en parches cuentan con un sistema de liberación transdérmica controlada en una superficie medida en centímetros cuadrados. La cantidad de nicotina liberada cambia según las presentaciones en el mercado y debe tenerse en cuenta cuando se suministren. Las dosis oscilan desde 17.5 hasta 114 mg de nicotina, con un aporte mayor de 21 mg a través de la vía transdérmica. En la forma masticable, varía de acuerdo con la técnica de masticación de la goma. Las concentraciones en esta presentación van de 2 a 4 mg de nicotina por tableta, y se prescriben según la cantidad de tabaco consumido por día (por ejemplo: menos de 25 cigarrillos al día requieren de dosis de 2 mg). Uno de los inconvenientes de este tipo de terapia es la frecuencia con la que se deben administrar las dosis, que en promedio son cada dos horas. Los efectos

adversos más frecuentes son la náusea y el vómito, aunque también pueden inducir insomnio. La mayor parte de estos síntomas están más relacionados con la abstinencia del tabaco (2,1).

### *Lobelina*

La lobelina es un alcaloide natural obtenido en forma cristalina de la *Lobelia inflata* (tabaco hindú). Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la nicotina, pero menos potentes (agonista débil), lo que ha permitido que sea utilizada en el tratamiento del tabaquismo. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha han aportado resultados poco favorecedores (3, 11).

### *Bupropión (anfebutamona)*

Antidepresivo inhibidor de la recaptura de dopamina y noradrenalina. Los mecanismos de acción en el tratamiento del tabaquismo son diferentes a los de sus propiedades como antidepresivo. El bupropión bloquea la activación de receptores nicotínicos ( $3\beta 2$ ,  $4\beta 2$ ) (7, 13), con lo que se obtiene respuesta en pacientes con dependencia de la nicotina y, por lo tanto, es efectivo en el tratamiento de la avidez (12, 17). La dosis recomendada es de 300 mg al día fraccionada en dos tomas. Los efectos secundarios son de importancia y deben tomarse en cuenta: sequedad de boca, hipotensión postural, ictericia, crisis convulsivas (en pacientes con antecedentes de las mismas), parestesias y broncoespasmo, entre otras (11, 13).

Deben vigilarse las interacciones con otros fármacos que se utilizan, ya que el bupropión es metabolizado por el citocromo p450 y los medicamentos que comparten esta vía de metabolismo presentan interacciones importantes y de alto riesgo (como la imipramina, levodopa, moclobemide, fenelzina y selegilina, entre otros). Frecuentemente utilizado de manera conjunta con terapia sustitutiva de nicotina. Es indispensable la supervisión médica especializada con el uso del medicamento.

### *Vacuna*

No hace mucho ha sido generada una vacuna conocida comercialmente como NicVax, cuya fase experimental en animales se ha completado y su aplicación clínica se encuentra en desarrollo. Su mecanismo de

acción es bloquear la nicotina circulante, con lo que accede al cerebro en menor cantidad. Esta forma de tratamiento es muy prometedora y se esperan buenos resultados en el futuro (6).

### *Terapia conductual y psicoterapia cognitiva*

Han sido útiles para apoyar o reforzar el tratamiento del tabaquismo. Sin embargo, los resultados han sido variables y deben ser considerados como elementos de apoyo al tratamiento farmacológico.

### *Comentario*

El tratamiento del tabaquismo es complejo. Pese a las campañas de salud en el mundo, la población de fumadores es elevada. La búsqueda de fármacos que ayuden contra la adicción a la nicotina ha sido una meta para muchos investigadores. Los frutos se ven actualmente al tener la posibilidad de contar con terapias sustitutivas y de bloqueo de receptores. Se requiere mejorar la calidad de los tratamientos y complementarlos con nuevas estrategias farmacológicas, como las vacunas.

### *Resumen*

La adicción a la nicotina es uno de los problemas de salud pública más importantes en todos los países del mundo. Se piensa que su potencial adictivo es similar en intensidad al que genera la cocaína. La tasa esperada de muertes relacionadas con el uso del tabaco para el año 2020 es aproximadamente de 10 millones de personas. Las estrategias farmacológicas actuales para el tratamiento del tabaquismo incluyen la terapia sustitutiva por vías no inhalables, el bloqueo de los receptores nicotínicos y el desarrollo de una vacuna. Se ha demostrado que el bupropión es un antagonista de los receptores de la nicotina. En los próximos años se tendrá una vacuna para uso clínico (Nic Vax) que bloquea la nicotina circulante antes que acceda al sistema nervioso central.

### *Summary*

Nicotine addiction is one of the most important public health problems in all countries of the world. It has been thought that the addictive po-

tential of the nicotine is similar in intensity to that of cocaine. The expected death rates related to the use of tobacco for the year 2020 will be of 10 million people approximately. The pharmacologic strategies that are currently used for the treatment of nicotine addiction include: substitution therapy, receptor blockade and the development of a vaccine. It has been demonstrated that the antidepressant bupropion is a nicotine receptor antagonist. It is expected that in the next few years a vaccine (*NicVax*) that blocks the circulating nicotine before it reaches the central nervous system will be available.