

## ÁREA CLÍNICA

# Psicofarmacología de la nicotina y conducta adictiva

## *Psychopharmacology of nicotine and addiction*

MOLERO CHAMIZO, A. Y MUÑOZ NEGRO, J.E.

Departamento de Psicología Experimental y Fisiología del Comportamiento. Universidad de Granada. Granada. España.

**RESUMEN:** *Objetivo:* El principal objetivo de este trabajo es describir los aspectos fundamentales de la psicofarmacología de la nicotina para poder comprender las peculiares propiedades adictivas de esta sustancia.

*Material y métodos:* Se revisa la psicofarmacología de la nicotina. En primer lugar, se analizan los mecanismos esenciales de actuación de la nicotina en el cerebro que parecen explicar los procesos de dependencia, tolerancia y abstinencia asociados al tabaquismo. Se describen también los mecanismos de acción y los efectos de varias de las terapias sustitutivas de la nicotina del tabaco. Finalmente, se comentan algunos recientes hallazgos acerca de la relación entre nicotina y ciertos trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos, que pueden ayudar a entender la compleja e imbricada acción de esta sustancia en nuestro cerebro.

*Resultados:* El tabaco es una droga adictiva, como lo es la cocaína, la heroína, las anfetaminas y algunos derivados, o el alcohol. La nicotina presente en esta droga es la responsable de tal conducta adictiva al inducir numerosos cambios bioquímicos y estructurales en el sistema nervioso central. La insidiosa e intensa dependencia a la nicotina que provoca el consumo de tabaco tiene serias repercusiones médicas, debidas no sólo a los efectos inde-

seables de la propia nicotina, sino también a los de los numerosos compuestos tóxicos que contiene el tabaco.

*Conclusiones:* Las características farmacológicas de la nicotina, muy diferentes a las de otras drogas, explican el distintivo perfil adictivo de esta sustancia.

**PALABRAS CLAVE:** Adicción. Dependencia. Depresión. Esquizofrenia. Neurotransmisión dopaminérgica. Nicotina. Receptores nicotínicos. Sistema del refuerzo. Trastornos neurodegenerativos.

**ABSTRACT:** *Objective:* The main aim of this work is to describe the fundamental aspects of the psychopharmacology of nicotine, in order to understand the addictive properties peculiar to this substance.

*Material and methods:* The psychopharmacology of nicotine and addiction it is reviewed. Firstly, this review will show the essential mechanisms of the action of nicotine on the brain, which seem to explain the processes of dependence, tolerance and abstinence associated to smoking. For this reason, and also because this addiction causes serious health problems, this report will also describe the action mechanisms and the effects of some of the therapeutic substitutes for nicotine in tobacco. Finally, there is a breakdown of some recent finds regarding the relation between nicotine and certain psychiatric and neurodegenerative disorders, which can help the understanding of the complex action of this substance on the brain.

*Results:* Tobacco is an addictive drug, like cocaine, heroine, amphetamines and various derivatives, or alcohol. The nicotine present in this drug is responsible for this addictive behaviour as it induces

---

### Correspondencia:

ANDRÉS MOLERO CHAMIZO  
Departamento de Psicología Experimental  
y Fisiología del Comportamiento  
Facultad de Psicología  
Universidad de Granada  
Campus de Cartuja, s/n  
18071 Granada. España  
E-mail: molero@ugr.es

**numerous biochemical and structural changes in the central nervous system. On another level, the insidious and intense dependence on nicotine which provokes the consumption of tobacco has serious medical repercussions, not only due to the unwanted effects of the nicotine itself, but also due to the numerous toxic compounds contained in tobacco.**

**Conclusions:** The pharmacological characteristics of nicotine — very different from those of other drugs — explain the distinctive addictive profile of this substance.

**KEY WORDS:** Addiction. Dependence. Depression. Schizophrenia. Dopaminergic neurotransmission. Nicotine. Nicotine receptors. Rewarding system. Neurodegenerative diseases.

## Introducción

En la combustión del tabaco existen más de 4.000 componentes. Los más importantes son el alquitrán, el monóxido de carbono y la nicotina. El alquitrán se desprende de la combustión del papel y, en menor medida, del propio tabaco. Es el responsable de la mayor parte de los cánceres inducidos por el consumo de tabaco<sup>1,2</sup>, aunque también lo es la propia nicotina<sup>3</sup>. Por otro lado, el monóxido de carbono se une en la sangre con la hemoglobina y forma el complejo denominado carboxihemoglobina, el cual desplaza al oxígeno de los hematíes (transportadores de oxígeno) e impide un adecuado abastecimiento de oxígeno a las células del organismo. También incide en el feto, y es un factor determinante en el bajo peso al nacer del niño de madre fumadora y en algunas de sus malformaciones. Además, es el principal responsable de los infartos de miocardio, muerte súbita, arteriosclerosis y enfermedades respiratorias crónicas relacionados con el tabaquismo.

La nicotina es un alcaloide presente en la planta del tabaco (*Nicotiniana tabacum*). La dosis tóxica en humanos está entre 10 y 20 mg, y una dosis es letal en el rango entre 0,5 y 1 mg por kg de peso. Por lo tanto, la dosis presente en un cigarrillo resultaría letal para una persona si se extrajera y se inyectara en sangre; no obstante, en la combustión del propio tabaco desaparece la mayor parte de la nicotina. Esta sustancia puede provocar, a través del sistema circulatorio, taquicardia, vasoconstricción periférica, activación y/o depresión del sistema nervioso central (SNC), menor capacidad funcional cardíaca y otras alteraciones car-

diovasculares, aumento de la presión arterial, incremento de plaquetas en sangre, apoplejía, etc.<sup>4</sup> De no ser por poseer una gran capacidad adictiva, tales efectos agudos tras una dosis de nicotina no supondrían un grave problema de salud. Sin embargo, el patrón de conducta adictiva que induce esta sustancia la convierte en una droga que provoca graves alteraciones en el normal funcionamiento de muchos de los sistemas biológicos del organismo. Y, además, al parecer, otras sustancias socialmente afines a la nicotina del tabaco, como el café o el alcohol, incrementan la propia capacidad adictiva de la nicotina<sup>5-9</sup>. La demostrada capacidad reforzadora de esta sustancia<sup>10-14</sup> presenta un patrón diferencial de género<sup>15</sup>, y la motivación para obtener nicotina es mayor en mujeres que en varones<sup>16,17</sup>, e igualmente mayor en roedores hembras que en machos<sup>18,19</sup>. Además, el tratamiento del tabaquismo mediante la administración controlada de nicotina también parece ser menos efectivo en mujeres<sup>20</sup>, a lo cual habría que añadir la evidencia de que, en general, las mujeres son más vulnerables a muchos de los efectos inducidos por el tabaco<sup>2,21-23</sup>.

Tanto en humanos como en animales de laboratorio, la investigación acerca de la psicofarmacología de la nicotina ha mostrado un gran mosaico de efectos en el SNC inducido por la administración aguda o crónica de esta sustancia. De entre ellos cabe destacar sus posibles acciones ansiolíticas, antidepresivas y neuroprotectoras<sup>24</sup>. También parece ejercer cierto efecto anoréxico, al reducir la ingestión de alimentos dulces y de altas calorías. Estas y otras respuestas motivacionales se han atribuido a la acción de la nicotina sobre el nervio vago en el mecanismo de señalización hacia el hipotálamo<sup>25</sup>.

Para entender los mecanismos farmacológicos de la nicotina que hacen de ésta una droga adictiva, se comentan previamente los conceptos de dependencia, tolerancia y abstinencia, y se describe con brevedad la farmacocinética y farmacodinámica de esta sustancia. Finalmente, se repasan algunos de los tratamientos farmacológicos utilizados en la retirada del tabaco, así como los resultados de recientes investigaciones que relacionan los receptores nicotínicos con ciertas alteraciones psiquiátricas y neurológicas.

## Dependencia, tolerancia y abstinencia

La dependencia física es un estado en el que se manifiestan diversas alteraciones fisiológicas al retirar o suspender la administración continuada de una droga. Los síntomas que emergen tras esta retirada, y que ge-

neralmente son opuestos a los efectos agudos de la droga, constituyen el denominado síndrome de abstinencia. La adquisición de dependencia física suele implicar además un proceso conocido como tolerancia; esto es, con el paso del tiempo se desarrolla una menor sensibilidad a las acciones de la sustancia de la que se es dependiente. Dado que el organismo se hace menos sensible a los efectos de una droga que se administra crónicamente, la persona con tolerancia tiende a ingerir cada vez más cantidad para alcanzar los efectos deseables anteriores. Con la retirada de la sustancia, los mecanismos que reducen la sensibilidad a ésta siguen actuando sin poderse contrarrestar, así son responsables de la mayor parte de los síntomas de la retirada<sup>26</sup>. En otras palabras, si se desarrolla tolerancia a una droga, su retirada induce un síndrome de abstinencia.

El término dependencia psíquica, en cambio, suele hacer referencia al estado de placer, o a la evitación de sensaciones desagradables, que proporciona una sustancia. Comúnmente, el consumo de una droga al principio viene determinado por su efecto placentero (es decir, por refuerzo positivo), si bien los efectos indeseables de su retirada pueden contribuir (mediante refuerzo negativo) al mantenimiento de la conducta adictiva. La cocaína, por ejemplo, no presenta apenas tolerancia, y sus síntomas de abstinencia no son significativamente intensos; sin embargo, es una de las drogas más adictivas debido a sus efectos reforzadores positivos.

En resumen, el concepto de dependencia se refiere a los estados derivados del consumo repetido de una droga, mientras que el de adicción hace referencia al patrón de consumo de una sustancia. Las dependencias psíquica y física hacen que una persona sea adicta y consuma compulsivamente una droga. Como se verá más adelante, la nicotina es adictiva puesto que produce dependencia física (o lo que es lo mismo, su retirada provoca un síndrome de abstinencia) y psíquica (a través de sus efectos reforzadores). Al fin y al cabo, la característica esencial de una droga adictiva es su capacidad para establecer un patrón de consumo compulsivo debido a sus efectos placenteros o reforzadores. En este sentido, las drogas con mayor potencial adictivo son las que presentan una actuación inmediata en el sistema de refuerzo del cerebro. Este mecanismo, que está mediado por la acción de la dopamina (DA), se encarga de movilizar conductas inmediatas, o de los efectos inmediatos de nuestra conducta<sup>27</sup>. Un ejemplo sencillo lo constituye la actividad sexual, la cual, en condiciones normales, produce de modo inmediato placer, y el sistema refuerza esa conducta.

Las drogas no inmediatas pueden ser reforzadoras, pero es necesario un proceso extra de memoria para asociar el momento del efecto reforzador con la conducta de consumición de la droga (lo cual ocurriría con un pastilla cuyo compuesto psicoactivo alcanzase el cerebro, por ejemplo, a la media hora).

La comida, el agua o las relaciones sexuales activan en situaciones motivacionales el sistema cerebral de refuerzo, y promueven la liberación del neurotransmisor DA en una estructura conocida como núcleo accumbens. Las neuronas dopaminérgicas que fabrican este neurotransmisor y lo liberan en el núcleo accumbens se localizan en una estructura mesencefálica denominada área tegmental ventral (ATV). Esta conexión dopaminérgica que permite el refuerzo de una conducta se conoce como vía de refuerzo (o vía mesolímbica, puesto que el mecanismo conecta el mesencéfalo y el sistema límbico). En realidad, éste es un mecanismo de refuerzo positivo que produce placer en el organismo. No obstante, también existe un proceso, denominado refuerzo negativo, en el que la disminución o desaparición de un estímulo aversivo puede reforzar la conducta asociada. Este refuerzo, sin embargo, no está mediado por la actividad de la vía mesolímbica. En cualquier caso, en ambos procesos se incrementa la probabilidad de una conducta, que se asocia a un estado placentero en el caso de un refuerzo positivo, o que reduce el efecto de un estímulo desagradable en el caso de un refuerzo negativo. El proceso de refuerzo positivo parece estar más implicado en el inicio del consumo de una droga adictiva, y el refuerzo negativo (reducción de los síntomas de la abstinencia) puede explicar mejor el mantenimiento de la conducta adictiva. La retirada de una droga de la que se es dependiente induce numerosos síntomas desagradables, pero si se vuelve a consumir y desaparecen con ello los efectos aversivos, se estaría reforzando negativamente esa conducta. En algunos pocos casos, la adquisición de una conducta adictiva puede ocurrir incluso cuando una droga al principio alivia cierto estado emocional aversivo (p. ej., como ocurre con los barbitúricos), reforzándose negativamente su consumo.

## Farmacocinética y farmacodinámica de la nicotina

La nicotina es una amina terciaria compuesta de un anillo de piridina y otro de pirrolidina. Es el principal componente adictivo del tabaco, aunque éste también suele contener otros alcaloides farmacológicamente activos como la nornicotina, la anabasina, la miosme-

na, la nicotirina y la anatabina. Juntos suponen el 8-12% del total alcaloide del tabaco<sup>28</sup>.

La nicotina se destila con el encendido y la combustión del cigarrillo, y pasa a ser inhalada junto con el alquitrán del tabaco. La absorción de la nicotina se inicia muy lentamente en las membranas biológicas de la boca, en función de la ionización de su pH<sup>29</sup>. Cuando el humo del tabaco alcanza las pequeñas vías respiratorias y los alvéolos pulmonares, la nicotina se absorbe rápidamente, independientemente del pH del humo. Por lo tanto, las concentraciones de nicotina en sangre aumentan rápidamente mientras se está fumando, y alcanzan un máximo cuando se acaba el cigarrillo (es decir, pasados unos 10-15 min). Una vez absorbida, la nicotina pasa al flujo sanguíneo y empieza a ionizarse. Se ha descrito que la unión de esta sustancia a proteínas plasmáticas es inferior a un 5%<sup>30</sup>. Despues, la nicotina se distribuye extensamente de la sangre a los tejidos corporales, con un volumen de distribución que depende del peso corporal. La captación de nicotina por parte del cerebro es rápida e intensa, de acuerdo con el máximo alcanzado en las concentraciones arteriales. De este modo, las concentraciones en sangre decrecen 20 o 30 min después de la administración de la droga, debido a la captación periférica de los tejidos. Por este motivo, la concentración de nicotina en el cerebro no se corresponde con la concentración venosa ni en el tiempo ni en la magnitud<sup>30</sup>.

La vida media de distribución de la nicotina en el cerebro es de unos 8 min, y su vida media de eliminación está en torno a las 2 h, lo que determina el tiempo de acción de esta sustancia en el SNC<sup>28</sup>. Finalmente, la actividad renal permite excretar la nicotina, aunque ésta puede, en función del pH de la orina, reabsorberse por las paredes de la vejiga. Cuando el pH de la orina es ácido, la nicotina se ioniza y se reabsorbe poco. En cambio, cuando el pH es alcalino (como ocurre en determinadas infecciones), puede haber una significativa reabsorción.

El primer metabolito hepático de la nicotina es la cotinina y la óxido-N-nicotina<sup>28,30</sup>. Parece que los varones fumadores eliminan más rápidamente la nicotina que las mujeres fumadoras<sup>30</sup>. Una mayor rapidez en la eliminación puede incrementar la necesidad de consumir nicotina, en un intento de igualar los efectos que se obtendrían con una tasa de eliminación menor<sup>17</sup>. Alrededor del 70% del volumen sanguíneo perfundido en el hígado se libera de nicotina, de modo que toda actividad que pueda modificar el flujo sanguíneo hepático, como por ejemplo la relacionada con las comidas, las posturas, el ejercicio u otras drogas, tiene un efecto significativo en el metabolismo de la

nicotina. Dado que la vida media de eliminación de la nicotina ronda las 2 h, sus concentraciones en sangre pueden acumularse, incluso en fumadores con una frecuencia moderada.

Respecto al consumo de tabaco en las mujeres embarazadas, se sabe que la nicotina cruza la placenta libremente y llega al líquido amniótico y a la sangre del neonato por el cordón umbilical. El líquido amniótico proporciona una reserva para suministrar nicotina continua al feto, incluso cuando las concentraciones maternas son bajas. Esta droga también alcanza los pechos maternos y sus fluidos, aunque, al parecer, en mínimas concentraciones. La prolongada exposición del feto a la nicotina puede contribuir a un menor crecimiento en el útero y al resultante bajo peso al nacer<sup>17</sup>.

La nicotina presenta unas características farmacodinámicas muy peculiares. Dada la relación dosis-respuesta de esta sustancia, los fumadores habituales necesitan fumar al menos 15 cigarrillos al día, o consumir de 20 a 40 mg de nicotina diarios, para lograr los efectos reforzadores deseados<sup>30</sup>. Debido a la inmediata absorción pulmonar de la nicotina y a su rápida distribución al cerebro y a otros tejidos, el perfil en sangre venosa de esta sustancia en los fumadores se caracteriza por una serie de intensos picos que coinciden con cada cigarrillo.

La tolerancia farmacodinámica que presenta la nicotina puede ser tanto aguda (en este caso denominada taquifilaxis), que se desarrolla en unos pocos minutos y acaba a las pocas horas, como crónica, que aparece a los pocos días y puede permanecer durante meses<sup>26</sup>. Es importante señalar que los términos agudo y crónico hacen referencia a la duración de la sensibilidad reducida a una droga después de su administración.

La tolerancia crónica está relacionada con cambios en los receptores donde actúa directa o indirectamente una droga. La administración crónica de sustancias agonistas de receptores del SNC suele reducir la sensibilidad de estos receptores (lo que se conoce como regulación a la baja). Por el contrario, los antagonistas aumentan esta sensibilidad (esto es, producen regulación al alza). Una vez alterada la sensibilidad de los receptores a una droga, o lo que es lo mismo, una vez se ha desarrollado una tolerancia crónica a ésta, su retirada, o incluso una brusca disminución, puede provocar diversos síntomas de abstinencia en el organismo. Estos síntomas son una consecuencia de los cambios adaptativos en el SNC inducidos por la droga, y que permanecen intactos temporalmente después de la retirada de la sustancia que los provocaba. Las consecuencias agudas, sin embargo, resultan de una

simple pérdida de las acciones farmacológicas primarias de una droga que son evidentes después de la primera dosis, cuando sus efectos desaparecen.

Los efectos crónicos y agudos de la nicotina sobre la sensibilidad de los receptores donde actúa son esencialmente diferentes a los de la mayoría de las drogas adictivas. Una dosis farmacológicamente activa de nicotina estimula los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAch). Pero a este efecto estimulante le sigue un período de insensibilidad del receptor, el cual no se puede volver a estimular durante un breve período. Dado que la nicotina no se degradada enzimáticamente en el espacio sináptico, como lo es la propia acetilcolina (Ach), los receptores pueden volverse a estimular tras su desensibilización, repitiéndose el proceso hasta que la nicotina se elimina aproximadamente al cabo de las 2 h. Esta tolerancia aguda, es decir, esta insensibilidad del receptor nAch una vez se ha estimulado por la nicotina, es una característica peculiar de esta droga. Algunos efectos de la nicotina, como el incremento en la frecuencia cardíaca, el vértigo o los mareos, son atribuibles a la tolerancia aguda<sup>30</sup>. Esta acción bifásica de la nicotina (estimulación del receptor y posterior desensibilización) es la responsable de que, tras su administración crónica, no sólo no se reduzca el número de receptores nicotínicos para la acetilcolina (nAch), sino que incluso pueda incrementarse. Este hecho explica los peculiares efectos psicológicos inducidos por la nicotina, y por su retirada, ya que, a diferencia de la cocaína o la anfetamina, actúa más como un antagonista que como un agonista para su sitio de unión. Por lo tanto, la tolerancia crónica a esta sustancia está restringida a los cambios que induce en el número de receptores nicotínicos, pero también, e indirectamente, no nicotínicos<sup>31-36</sup>. Los fumadores regulares no suelen superar un pico máximo de nicotina en sangre, dentro del cual se mantienen sin alcanzar una barrera tóxica aversiva. Así, los fumadores adictos en este estatus máximo no necesitan más dosis para lograr un determinado efecto reforzador, y se estabilizan en unas concentraciones medias en sangre que no son aversivas.

### Mecanismos de acción y efectos farmacológicos de la nicotina

La acetilcolina (Ach) es el ligando endógeno de los receptores nicotínicos. Este neurotransmisor se sintetiza por la acción de una enzima, la acetilcolintransférula (ACT), que une la acetil-coenzima A (CoA) con el sustrato colina y da lugar a la formación de Ach por

un lado y CoA por otro. Otra enzima, la acetilcolinesterasa (AchE), degrada en el espacio sináptico a la Ach y da lugar a la formación de acetato y colina. Esta última se recupera posteriormente al interior celular. La Ach se une a 2 tipos de receptores, cada uno de los cuales posee además diversas subunidades. La nicotina se une a uno de estos tipos (son los llamados receptores nicotínicos) y la muscarina, droga extraída también de una planta, se une al otro tipo de receptor colinérgico (por lo que se conoce como receptor muscarínico). Los receptores nicotínicos para la Ach (nAch) son ionotrópicos, es decir, están asociados a un canal iónico, y se concentran en las fibras musculares y en el SNC<sup>37-41</sup>. Los receptores muscarínicos para la Ach están concentrados, además de en el SNC<sup>42</sup>, en los ganglios del sistema nervioso autónomo y en los órganos receptores de la rama parasimpática<sup>43</sup>. La toxina botulínica impide la liberación de Ach (lo que induce parálisis muscular), mientras que el veneno de la araña viuda negra provoca su liberación desde las neuronas colinérgicas. Por otro lado, la atropina y la escopolamina son unos potentes antagonistas que bloquean los receptores muscarínicos. En cambio, el curare bloquea los receptores nicotínicos, y su principal efecto es la parálisis corporal.

La nicotina parece actuar sobre distintas subunidades del receptor nAch<sup>15,44-46</sup>. En la vía mesolímbica del refuerzo estimula las neuronas dopaminérgicas del ATP liberando, como efecto inmediato, dopamina en el núcleo accumbens. De esta manera, los agonistas nicotínicos en el ATP tienen efectos reforzadores. Numerosas investigaciones han demostrado esta función nicotínica en la vía del refuerzo<sup>14,45</sup>. Un antagonista nicotínico en el ATP, pero no en el núcleo accumbens, hace que una inyección intravenosa de nicotina pierda la capacidad de estimular la liberación de DA en el núcleo accumbens<sup>27,47</sup>. Por tanto, el efecto reforzador de la nicotina se inicia en el ATP, concretamente en los receptores nicotínicos de las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico.

Con la retirada del tabaco se produce una disminución drástica de la concentración de dopamina en el núcleo accumbens. Esta reducción provoca cada uno de los síntomas que constituyen el síndrome de abstinencia al tabaco, como por ejemplo, ansiedad, inquietud, insomnio y dificultades para la concentración. A su vez, el tabaco, y también el alcohol, puede interferir con la recuperación de la abstinencia a la cocaína o a los opiáceos (como la heroína) al interactuar principalmente con las concentraciones de dopamina en la vía del refuerzo. Numerosos estudios en modelos animales parecen confirmar esta interacción dopaminérgica<sup>48-51</sup>.

Como se ha mencionado, a diferencia de la cocaína o la anfetamina, la nicotina no incrementa directamente la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, sino que lo hace a través de la estimulación de receptores nicotínicos situados en las neuronas dopaminérgicas del ATv. Estos receptores nicotínicos se bloquean durante un intervalo de tiempo una vez han sido estimulados por la nicotina, y no pueden volver a ser estimulados ni por la nicotina ni por la propia Ach durante ese período. Por este motivo, los efectos de la nicotina sobre la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens son más sutiles, o limitados, que los de otros estimulantes mayores como la cocaína o la anfetamina. La estimulación dopaminérgica que provocan estos potentes estimulantes es continua hasta que se eliminan por enzimas. Sin embargo, cuando se está fumando, tras la primera estimulación dopaminérgica mediada por los receptores nACh se produce una interrupción de este efecto. Por lo tanto, el tabaco excepcionalmente produce un inicial aumento en la liberación de DA de manera indirecta (que lleva asociado un estado placentero), un corto receso (tolerancia aguda) y una nueva subida cuando los receptores nACh vuelven a ser sensibles. De este modo, el sistema dopaminérgico mesolímbico se estimula de manera fásica por la acción de la nicotina.

El ávido deseo o ansia de fumar y la agitación psicomotora que caracterizan el síndrome de abstinencia a la nicotina, sobrevienen cuando desciende la concentración de nicotina en sangre<sup>12</sup>. La terapia de sustitución de nicotina mediante parches transdermales permite la administración continua de nicotina, pero a la dosis mínima soportable. De este modo, los receptores nicotínicos y dopaminérgicos pueden readaptarse gradualmente tras la retirada del tabaco, así se minimizan los síntomas de la abstinencia<sup>20,52</sup>. Cuando la interrupción en la administración de nicotina es brusca, la regulación compensatoria de los receptores ante la actividad crónica de esta sustancia se deja notar más intensamente. En consecuencia, el objetivo de este tratamiento consiste en conseguir una completa retirada y prevenir el síndrome de abstinencia mediante una reducción progresiva de la dosis para que puedan readaptarse los receptores implicados. No obstante, la eficacia terapéutica de este tratamiento aislado es, en el mejor de los casos, bastante moderada<sup>53</sup>, debido a que la estimulación continuada de los receptores nicotínicos acaba por inactivar una porción significativa de éstos<sup>28</sup>.

La importancia de conocer las subunidades del receptor nicotínico implicadas en el refuerzo del consumo de tabaco reside en su potencial objetivo terapéu-

tico. Dado que existen numerosas regiones del cerebro con una gran densidad de receptores nicotínicos<sup>32,37-39,41,54,55</sup>, es importante conocer la distribución de las subunidades directamente implicadas en los efectos adictivos de la nicotina. En la tabla 1 se muestran resumidas las principales áreas del cerebro que contienen alguna subunidad del receptor nACh. La activación nicotínica de la subunidad  $\alpha$ -7 del receptor nACh en las neuronas dopaminérgicas de las regiones A10 y A9 del ATv induce un notable incremento en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta subunidad parece ser responsable de los efectos reforzadores y adictivos de la nicotina del tabaco<sup>32,41</sup>, aunque otras subunidades, como la  $\alpha$ -3,  $\alpha$ -4,  $\alpha$ -5,  $\alpha$ -6 y  $\beta$ -2, también parecen mediar las acciones de la nicotina en otras regiones del cerebro<sup>15,37,46,56-59</sup>. En la actualidad se está investigando la posible aplicación clínica de diversos antagonistas selectivos del receptor nACh  $\alpha$ -7 que atenúan el efecto reforzador de la nicotina y de otras drogas adictivas<sup>60-63</sup>.

En modelos animales se ha observado una reducción en la actividad motora y un menor flujo dopaminérgico en el núcleo accumbens y en el estriado subsiguientes a la retirada de exposiciones repetidas de nicotina<sup>34,48,64</sup>. Además, se ha comprobado que el efecto motor inducido por la retirada de esta sustancia tiene como correlato molecular una menor densidad de receptores dopaminérgicos D2 en el núcleo accumbens.

**Tabla 1.** Principales regiones del cerebro que contienen algunas de las subunidades del receptor nicotínico para la acetilcolina (nACh)

Región	Densidad de receptores nACh
Amígdala	+
Área tegmental ventral	++++
Cerebelo	++
Colículos inferiores	+
Corteza cerebral	++
Estriado	++
Formación reticular	++
troncoencefálica	++
Giro dentado	++
Habénula medial	+++
Hipocampo	+
Hipotálamo	+
<i>Locus coeruleus</i>	++
Médula espinal	+
Núcleo del rafe	+
Núcleo interpeduncular	++++
Sustancia negra	++++
Tálamo	++

Densidad de receptores nACh: +, baja; ++, moderada; +++, alta; +++, máxima.

bens<sup>34</sup>. Este receptor dopaminérgico parece estar implicado igualmente en el abuso de otras drogas como la cocaína, los opiáceos o el alcohol<sup>51</sup>. Una posible alteración en la conformación del receptor D2 podría hacer más susceptible a una persona al abuso de estas drogas en un intento de restablecer la actividad dopaminérgica mesolímbica.

La nicotina también produce serios cambios en la actividad neuronal de otras regiones del cerebro. Se ha demostrado, por ejemplo, que la cronicidad de altas concentraciones de nicotina provoca cambios en la expresión genética de varios factores neurotróficos en la región hipocampal CA1<sup>65</sup>. Estas alteraciones neurobiológicas parecen relacionarse con algunos efectos de la nicotina y de su retirada. Por otro lado, se ha hallado que la nicotina induce cierta supresión de las ondas cerebrales PGO durante el sueño REM<sup>66</sup>, y existe una correlación entre dicha supresión y el incremento en la descarga de las neuronas serotoninérgicas del núcleo rafe dorsal durante la fase de sueño REM que evoca la nicotina<sup>66</sup>. Y un efecto más de la nicotina, hallado recientemente, consiste en el incremento de la actividad de las neuronas vagales del músculo cardíaco mediante la activación de canales de calcio dependientes del voltaje<sup>4</sup>. Estos canales también median el aumento de la liberación cortical y talámica del ácido gamma aminobutírico (GABA) inducido por la nicotina en modelos animales<sup>67</sup>.

Además de la actividad que induce en el núcleo accumbens, la nicotina también ejerce efectos específicos a largo plazo en otros sistemas dopaminérgicos<sup>46</sup>. En el estriado, por ejemplo, promueve la entrada de calcio al interior celular y activa varios de los subtipos del receptor nAch<sup>41</sup>. Esta movilización del calcio afecta a la capacidad de respuesta celular<sup>32</sup>, y podría ser un efecto a largo plazo de la nicotina en las vías dopaminérgicas que median la respuesta psicomotora del fumador. Si bien una dosis aguda de nicotina incrementa la actividad dopaminérgica en el estriado, su condición crónica no está del todo clara. Aunque numerosos datos apuntan a este efecto, aún no se ha demostrado que la nicotina ejerza una evidente actividad antiparkinsoniana al incrementar las concentraciones de dopamina en las terminales nerviosas del caudado y putamen, y/o su razón de descarga. Algunas investigaciones sugieren que la posible mejora dopaminérgica antiparkinsoniana asociada a la nicotina está mediada por el mecanismo de desensibilización de los receptores nAch que induce esta sustancia<sup>68</sup>. Aún más, los propios receptores nicotínicos se han relacionado de un modo u otro con la expresión de la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>69,70</sup>.

Por otro lado, la activación cortical que ejerce la nicotina se ha investigado en relación con su posible efecto facilitador del procesamiento de la información. Así, por ejemplo, se ha observado un incremento en el flujo sanguíneo de la arteria cerebral media cuando una persona está fumando<sup>71</sup>. Con técnicas de neuroimagen puede verse igualmente este aumento en el aporte sanguíneo cuando una persona está realizando tareas de memoria o de procesamiento de la información. Además, se ha demostrado que la nicotina promueve la liberación de acetilcolina en las vías colinérgicas ascendentes que se dirigen hacia la corteza<sup>72,73</sup>. Esta actividad colinérgica produce una desincronización cortical esencialmente igual a la hallada cuando las personas están procesando eficientemente información<sup>74-77</sup>. Los posibles efectos beneficiosos de la nicotina en el almacenamiento de información<sup>78</sup> se han atribuido a la producción y mantenimiento del estado de arousal cortical inducido por esta sustancia, especialmente mediante la activación de la vía colinérgica que va desde el núcleo basal de Meynert al neocórtex<sup>73,79,80</sup>.

El efecto excitador de la nicotina deriva, principalmente, de su capacidad de apertura de los canales de sodio en las neuronas cuyas membranas poseen receptores nAch<sup>30</sup>. La  $\alpha$ -bungarotoxina es un potente antagonista del receptor nAch en la unión neuromuscular, pero en la transmisión colinérgica y nicotínica cerebral es menos efectiva<sup>81</sup>. La sustancia P también parece interactuar con los receptores nicotínicos y se ha relacionado con los efectos antinociceptivos atribuidos a la nicotina y a otros agonistas de los receptores nAch<sup>82-85</sup>.

Además de sus efectos dopaminérgicos y colinérgicos, la nicotina interfiere con un gran número de funciones fisiológicas al actuar sobre diversos sistemas de mensajeros en el hipotálamo y en otras regiones del SNC. Las concentraciones hormonales de insulina, hormona del crecimiento y cortisol se ven seriamente alteradas por la acción de la nicotina del tabaco<sup>86</sup>. Otras hormonas sensibles a las acciones de esta droga son la somatostatina, la vasopresina, la prolactina, la adrenocorticotropina, diversas encefalinas (principalmente la metenkefalin) y la colecistoquinina<sup>25,30</sup>. Además, aunque en dosis agudas la nicotina parece estimular la conducta sexual, el tratamiento crónico en animales inhibe la actividad gonádica al bloquear desde las células dopaminérgicas hipotalámicas la liberación hipofisaria de hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH)<sup>87-89</sup>. Y ciertas alteraciones reproductoras halladas en fumadores, como la reducción en la motilidad del esperma o su incrementado porcentaje de

mutaciones patológicas<sup>90-92</sup>, parece que se deben a la acción neuroendocrina de la nicotina sobre varios sistemas de neurotransmisión hipotalámica<sup>93</sup>.

## Tratamientos farmacológicos en la retirada del tabaco

Además de los parches transdermales<sup>52</sup>, chicles<sup>52,94</sup> y demás sustitutos de la propia nicotina inhalada (que producen menos efectos adversos fisiológicos que la combustión del tabaco)<sup>20,52,53,95</sup>, existen otros procedimientos farmacológicos para frenar la autoadministración de nicotina en fumadores y para aliviar los síntomas de la retirada.

La mecamilamina es un antagonista competitivo de los receptores nACh cuya finalidad terapéutica en el tabaquismo se está estudiando. En numerosas investigaciones ha mostrado ser efectiva al antagonizar algunos efectos neuroquímicos y comportamentales inducidos por la nicotina. Por ejemplo, el incremento dopaminérgico mesolímbico y nigroestriado y los efectos reforzantes inducidos por la inhalación de nicotina se antagonizan por la acción de la mecamilamina<sup>62</sup>. No obstante, se sabe en la actualidad que este antagonista arrastra diversos efectos adversos que lo hacen poco recomendable en la práctica clínica. Otros antagonistas de los receptores nicotínicos se están igualmente investigando en la actualidad. La mayor parte de ellos reduce con mayor o menor eficacia la conducta de autoadministración de nicotina, aunque algunos, como la  $\alpha$ -bungarotoxina, el decametonium, el hexametonium o la clorisondamina, no parecen actuar principalmente sobre el SNC. En cambio, la dihidro- $\beta$ -eritroidina (DH $\beta$ E) reduce en modelos animales la cantidad de nicotina autoadministrada cuando se inyecta en el ATV, pero no en el núcleo accumbens<sup>27</sup>. Además, la DH $\beta$ E también parece reducir la actividad locomotora inducida por la nicotina. En modelos animales se ha demostrado igualmente que la ibogaína<sup>61</sup> y la 18-metoxicoronaridine (18-MC)<sup>60,61</sup> reducen la autoadministración de nicotina. Al parecer, tanto uno como otro antagonista minimizan la eficacia reforzadora de las drogas de abuso mediante la reducción de las concentraciones extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens. No obstante, la 18-MC presenta menos efectos secundarios y, en apariencia, resulta un medicamento más seguro<sup>61</sup>. Otro antagonista nicotínico que atenúa el efecto reforzador de la nicotina y de otras drogas adictivas, es la metilcaconitina (MLA). La posible acción terapéutica de este antagonista parece derivar de su acción específica sobre la subunidad

$\alpha$ -7 del receptor nACh<sup>63</sup>. Sobre esta misma subunidad parece actuar también la lobelina, un compuesto que, además, inhibe la recaptación de dopamina y cuya potencial aplicación en el tratamiento del abuso de distintos psicoestimulantes se está investigando<sup>96</sup>. Por otro lado, aunque la propia Ach potencia las acciones de la nicotina al actuar sobre los receptores muscarínicos<sup>42</sup>, los antagonistas de estos receptores, como por ejemplo la atropina o la escopolamina, no reducen la autoadministración de nicotina.

Además de los antagonistas de los receptores nACh, otros compuestos han demostrado ser eficaces en la reducción de la autoadministración de nicotina. El pretratamiento con nornicotina, un agonista nicotínico alcaloide del tabaco y principal metabolito de la nicotina, tiene un efecto supresor sobre la posterior autoadministración de nicotina en animales que dobla en tiempo al de la propia nicotina<sup>97</sup>. Algunos agonistas dopaminérgicos también reducen la autoadministración de nicotina en animales y el consumo de tabaco en humanos. En particular, la bromocriptina<sup>98,99</sup> y, sobre todo, el bupropion<sup>10,98,100-102</sup> reducen eficazmente la adicción al tabaco en humanos.

Los antidepresivos tricíclicos, y algunos otros fármacos psicotropos que incrementan la actividad dopaminérgica, pueden emplearse como recurso coadyuvante en el tratamiento de la abstinencia a la nicotina del tabaco. La clonidina, la imipramina y la cloxepina han demostrado ser útiles en el tratamiento de algunos de los síntomas característicos de la retirada del tabaco<sup>26</sup>. La eficacia de estos fármacos se incrementa notablemente cuando se combinan con algunas de las técnicas psicológicas empleadas en el tratamiento del tabaquismo.

Como puede verse, la investigación farmacológica dirigida al tratamiento de la retirada del tabaco es intensa y ofrece diversas alternativas terapéuticas. Además de las citadas, otras farmacoterapias no sustitutivas de la nicotina del tabaco se están probando hoy día con diversa eficacia. Agentes como la reboxetina, el rimonabant, la GTS-21, el selegeline, o el vareniclina constituyen algunas de estas potenciales terapias farmacológicas aún en estudio<sup>98</sup>.

## Nicotina y alteraciones psiquiátricas

Varios trastornos psiquiátricos correlacionan negativamente con el éxito en los intentos de retirada del consumo de tabaco. No se conoce mucho acerca de las relaciones causales entre estas 2 condiciones; la mayor parte de los informes recoge tan sólo datos epidemioló-

**Tabla 2.** Principales trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos relacionados con la actividad de los receptores nicotínicos cerebrales (nAch)

<i>Psiquiátricos</i>
Depresión mayor
Esquizofrenia
Síndrome de Tourette
Trastorno maníaco-depresivo
Trastorno de hiperactividad con déficit de atención
Trastorno obsesivo-compulsivo
<i>Neurodegenerativos</i>
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Alzheimer

gicos y correlacionales<sup>103</sup>. La esquizofrenia y la depresión son 2 de los desórdenes psiquiátricos que parecen guardar mayor relación con los efectos farmacológicos de la nicotina. En la tabla 2 se resumen las principales alteraciones psiquiátricas y neurodegenerativas relacionadas con la nicotina y/o los receptores nicotínicos.

La alta comorbilidad entre esquizofrenia y adicción ha llevado a numerosos investigadores a buscar posibles determinantes genéticos comunes a la etiología de este trastorno y al abuso y dependencia de drogas psicoactivas como la nicotina. Datos recientes sugieren que existe una relación entre la expresión genética alterada de algunas subunidades del receptor nAch y la patogénesis de varios trastornos psicóticos<sup>104,105</sup>. Además, existe una alta probabilidad de que estos factores genéticos también impliquen a los sistemas cerebrales dopaminérgico y opiáceo. La mayor parte de los síntomas de la esquizofrenia, tanto positivos como negativos, están asociados a una actividad dopaminérgica alterada. El tratamiento farmacológico empleado en tales casos consiste en la administración de un antagonista de la dopamina. Algunos de estos fármacos, denominados neurolépticos, como por ejemplo el haloperidol, interactúan con el componente estimulante de la nicotina<sup>106-108</sup>, y alteran sus efectos reforzadores y psicomotores. Y, por otro lado, se ha demostrado que algunos efectos farmacológicos de la nicotina mejoran ciertas disfunciones psicofisiológicas y cognitivas presentes en pacientes esquizofrénicos<sup>105,109</sup>. Los receptores nicotínicos y dopaminérgicos no sólo están asociados con los síntomas de la esquizofrenia, sino que el trastorno obsesivo-compulsivo y el de hiperactividad con déficit de atención también parecen guardar relación con alguna subunidad de estos receptores<sup>110,111</sup>. Y aún más, el tratamiento con nicotina aguda mejora algunos de los síntomas atencionales presentes en el síndrome de Tourette<sup>112</sup>.

Respecto a las alteraciones del estado de ánimo, es un hecho constatado que son más frecuentes entre mujeres, personas de edad o fumadores. La nicotina del tabaco, además de sus propiedades reforzadoras, parece aliviar los efectos adversos del estrés<sup>113,114</sup>, lo que probablemente aumente su potencial adictivo en pacientes depresivos. No obstante, la nicotina *per se* presenta un añadido efecto depresogénico al eliciar cambios en la formación y liberación del neurotransmisor serotonina (5-HT), que suele manifestarse principalmente durante la abstinencia<sup>115,116</sup>. Por lo tanto, el tabaco inhalado tiene propiedades agudas y crónicas en la elevación del humor, pero su retirada produce síntomas depresivos, disforia e irritabilidad. Los mecanismos biológicos de la depresión comparten algunas vías y neurotransmisores que también intervienen con la inhalación de tabaco. Así, la nicotina no sólo incrementa la actividad dopaminérgica al activar los receptores nAch, sino que además incide sobre neurotransmisores como la noradrenalina (NA), 5-HT, Ach, GABA o glutamato, en varias regiones del cerebro<sup>114</sup>. Por otro lado, además, la nicotina inhibe la acción de la enzima MAO, que degrada intracelularmente a las catecolaminas, lo que promueve aún más la disponibilidad de estos neurotransmisores<sup>114</sup>. Tal inhibición parece ser irreversible, y dado que la MAO tiene una vida media de unos 40 días, este efecto sobre las catecolaminas atribuido al tabaco resultaría relativamente duradero. Este último mecanismo de acción es, en esencia, el mismo que caracteriza a los antidepresivos IMAO. Por lo tanto, los antidepresivos y la nicotina modifican sustratos neuroquímicos superpuestos, lo cual explica el uso de algunos antidepresivos como coadyuvantes al tratamiento de la abstinencia al tabaco. La pérdida de la inhibición de la enzima MAO durante la abstinencia y los posibles cambios en el humor asociados dificultan la retirada en fumadores. De este modo, el tratamiento con antidepresivos reduce los déficit en la neurotransmisión monoaminérgica tras la retirada, e induce una mejora en los síntomas inducidos por la abstinencia. Los fármacos más empleados en este contexto, o que se están estudiando, son: algunos antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina y la doxepina; algunos inhibidores reversibles de la MAO-A como la moclobemida, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como por ejemplo la fluoxetina, o de dopamina-noradrenalina, como el bupropion<sup>114</sup>.

La relación entre tabaco y depresión hace pensar que también existe una vulnerabilidad genética para ambas condiciones: la adicción a la nicotina y los episodios de depresión mayor. Probablemente esta

predisposición biológica sea responsable tanto del mayor riesgo de depresión en fumadores como de la diaria rutina de fumar en sujetos depresivos. También, posiblemente, pueda explicar la notable correlación negativa hallada entre síntomas depresivos y éxito en la retirada del tabaco. La mayor parte de los fumadores informa de una sensación de bienestar, de calma, y de mejora en la atención y en la concentración después de fumar. La localización y función de los receptores nicotínicos son las responsables de estos efectos. La activación de las distintas subunidades del receptor nACh en el tálamo, la corteza cerebral, el estriado y el cerebelo parece mediar los mecanismos atencionales, de memoria y de integración sensorial asociados al tabaquismo<sup>117,118</sup>. En cambio, se piensa que las subunidades nACh de las capas piramidales III y IV de la corteza frontal, y las del tálamo, el ATV, el hipocampo y la amígdala pueden modular los cambios en la experiencia emocional de los fumadores [114]. La influencia de la nicotina sobre la integración emocional y cognitiva depende de la distribución neuroanatómica de los receptores nACh y de la modulación de diversos neurotransmisores por parte de tales receptores.

### Nicotina y enfermedad de Parkinson

Numerosas investigaciones parecen indicar que la nicotina tiene efectos paliativos sobre los déficit neurológicos de los pacientes con Parkinson, e incluso que puede prevenir la patogénesis de esta enfermedad<sup>28</sup>. En la mayoría de los estudios epidemiológicos se ha encontrado una relación inversa entre fumar cigarrillos y EP<sup>119,120</sup>. En algunos casos se ha atribuido esta relación al propio estado premórbido de la enfermedad que dificultaría la adicción al tabaco al verse afectado el mecanismo dopaminérgico del refuerzo. No obstante, la acción de la nicotina sobre el sistema dopaminérgico implicado en la fisiopatología de este trastorno tiene, en apariencia, un efecto protector contra la enfermedad<sup>121-124</sup>.

La principal alteración neuroanatómica de la EP es la degeneración de los cuerpos celulares de la vía dopaminérgica nigroestriada. Estos cuerpos celulares poseen numerosos receptores nicotínicos. La pérdida de neuronas dopaminérgicas en esta vía que caracteriza a la EP lleva asociada una depleción de los sitios de unión presinápticos para la nicotina (y la Ach) en la sustancia negra y en las terminales nerviosas que inervan el estriado<sup>125-127</sup>. Además de éstas, existen otras proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia negra

a la formación hipocampal que también presentan sitios de unión para la nicotina. El número de estos receptores aparece significativamente reducido en los estudios *post mortem* de pacientes con EP y enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>128</sup>. El núcleo pedúnculo-pontino troncoencefálico proporciona la vía colinérgica de activación de los receptores nicotínicos en la sustancia negra. La alteración en la actividad de esta vía parece estar implicada en la manifestación de los temblores parkinsonianos y otras disfunciones motoras asociadas a esta enfermedad<sup>128</sup>. La nicotina y la Ach endógena actúan sobre los cuerpos celulares y terminales nerviosas de la sustancia negra y promueven una modesta liberación de dopamina en el estriado. En modelos animales, además de mejorar la actividad motora y la biodisponibilidad de dopamina en el estriado, la nicotina aumenta el efecto de los agonistas dopaminérgicos sobre el metabolismo de esta región<sup>129</sup>.

La reducida incidencia de la EP entre fumadores ha alentado intensamente la búsqueda de los mecanismos cerebrales responsables de esta conexión. El descubrimiento de un producto sintético, la metilfeniltetrahidropiridina (MPTP), que origina una degeneración nigroestriada típica de la EP<sup>130</sup>, ha aportado algunos indicios acerca de esta relación. Los efectos neurodegenerativos de la MPTP se deben a la formación de su metabolito metilfenilpiridina (MPP), dado que este proceso genera radicales libres que parecen dañar selectivamente los cuerpos celulares dopaminérgicos<sup>131</sup>. Toda vez que la MAO-B media esta biotransformación, algunos antidepresivos inhibidores de esta enzima (como el deprenil o el pargiline) parecen proteger a las neuronas dopaminérgicas del daño potencial inducido mediante MPTP. Los fumadores presentan menores concentraciones de MAO-B que los no fumadores<sup>120</sup>, de modo que una menor capacidad de transformación neurotóxica de alguna potencial molécula endógena del tipo MPTP podría explicar esta correlación negativa entre fumar y EP. En este sentido, la nicotina parece tener una acción protectora contra la reducción dopaminérgica estriatal inducida por MPTP en modelos animales<sup>132,133</sup>. Algunos antioxidantes naturales, como el α-tocoferol, el β-caroteno, el ácido ascórbico o la N-acetilcisteína, también disminuyen los efectos de la toxicidad inducida por MPTP, mientras que la anfetamina y algunos derivados los potencian. Otro antioxidante endógeno, el glutatión, presenta unas concentraciones menores en la sustancia negra del cerebro de parkinsonianos. Por tanto, el efecto de la nicotina en la EP se puede explicar por mor de su posible función antioxidante sobre el potencial daño celular oxidativo de esta enfermedad<sup>122</sup>. No obstante,

los riesgos para la salud que supone el consumo de tabaco sobrepasan obviamente a sus posibles efectos beneficiosos. Realmente, hoy día se considera a la nicotina más de interés farmacológico que terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas. Los peculiares cambios presinápticos que la nicotina produce en la liberación de DA, comparados con los potentes efectos de los agonistas directos dopaminérgicos, restan un enorme valor terapéutico a esta sustancia en el tratamiento de la EP.

### Nicotina y enfermedad de Alzheimer

Las placas seniles y neurofilamentos típicos de la EA acaban afectando a varios sistemas de neurotransmisión en regiones del cerebro tales como el mesencéfalo, el hipocampo, la amígdala y el neocórtex. La neurotransmisión colinérgica resulta especialmente dañada en esta enfermedad, lo cual se relaciona con una notable pérdida de memoria y con otras alteraciones cognitivas. Además, el déficit colinérgico aparentemente correlaciona con la gravedad de la demencia y con la presencia de placas amiloideas<sup>28</sup>. El cerebro de pacientes con EA presenta una hipoactividad de la enzima acetilcolintransferasa responsable de la síntesis del neurotransmisor Ach. Pero la principal alteración del sistema de la Ach en esta enfermedad consiste en una marcada pérdida de receptores nACh, la cual acaba por afectar no sólo a la neurotransmisión colinérgica, sino también a la dopaminérgica y a la serotoninérgica<sup>73</sup>. La unión de nicotina y Ach a los receptores nACh es significativamente menor en ciertas áreas del cerebro de pacientes con EA, sobre todo en la corteza frontal, temporal y occipital, así como en el mesencéfalo y el hipocampo<sup>73</sup>. En general, existe un decremento en los receptores nicotínicos aparentemente relacionado con la edad durante el envejecimiento sin demencia. Sin embargo, la intensa reducción de los sitios de unión cortical para la nicotina en la EA parece deberse a la propia enfermedad<sup>70,128</sup>. La disminución en el número de receptores nicotínicos corticales asociada a la EA es de similar magnitud a la observada en la actividad de la ACT<sup>134</sup>, lo que sugiere que esos receptores en la corteza se concentran en axones colinérgicos entrantes que degeneran con la enfermedad<sup>135</sup>. El núcleo basal de Meynert es una de las principales fuentes de inervación colinérgica cortical, y también presenta una alta densidad de receptores nicotínicos<sup>136</sup>. De igual modo, la densidad de estos receptores aparece marcadamente reducida en la EA<sup>137</sup>. En roedores, la acción de la nicotina sobre los recep-

tores nACh en el núcleo basal de Meynert estimula la liberación de Ach en prácticamente toda la corteza cerebral<sup>138-141</sup>.

Dado que los déficit colinérgicos constituyen la característica neuroquímica más evidente de la EA, uno de los objetivos del tratamiento farmacológico en esta enfermedad ha consistido en aumentar la actividad de este sistema. La administración de colina (sustrato bioquímico de la Ach) o lecitina (principal fuente de colina en la dieta) no parece mejorar los síntomas cognitivos característicos de la EA. En cambio, la fisiotigmina y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa sí parecen mejorar levemente la memoria a largo plazo de los pacientes con esta enfermedad. La acción de la nicotina sobre los receptores nACh de las células que aún no han degenerado en el cerebro de los pacientes con EA puede mejorar sensiblemente algunos de los déficit cognitivos asociados a esta demencia<sup>73,128</sup>. Sin embargo, no está del todo claro el hecho de que la exposición temprana a esta sustancia pueda influir en la prevalencia o en la evolución de la enfermedad<sup>79,122</sup>. Por otro lado, se ha observado además que, dependiendo de la dosis, la infusión de nicotina tiende a incrementar los síntomas de ansiedad y depresión de los pacientes con EA<sup>28</sup>.

En resumen, la nicotina puede tener ciertos efectos beneficiosos en el tratamiento de la EA al estimular los receptores nACh presinápticos y promover así la liberación de neurotransmisores deficitarios como la Ach. Esta acción, no obstante, no parece tener influencia alguna aparente sobre los propios procesos degenerativos subyacentes a la enfermedad. Así pues, la posible mejora sintomática proporcionada por la nicotina en pacientes con EA está sujeta al grado de degeneración de los terminales colinérgicos donde actúa. Otro inconveniente terapéutico se refiere a la corta vida media de esta sustancia, lo que hace prácticamente inviable el tratamiento por infusión en cualquier tipo de demencia. Las inyecciones subcutáneas repetidas y otras formas de administración también presentan dificultades en el proceso de absorción. Tales dificultades en el tratamiento prolongado con nicotina, y otras como el incremento en el número de receptores nACh y los síntomas no deseados que induce, reducen las posibilidades terapéuticas de esta sustancia en las enfermedades neurodegenerativas.

### Conclusiones

Al igual que la cocaína, la anfetamina o la heroína, la nicotina presente en el tabaco induce un patrón de

conducta adictiva. El peculiar mecanismo de acción cerebral de la nicotina sobre la vía del refuerzo y sus características de absorción permiten explicar el intenso estado de dependencia física y psíquica que induce esta sustancia, así como la dificultad de su retirada.

Tanto los antidepresivos IMAO como la nicotina promueven la actividad del neurotransmisor dopamina. No obstante, el tratamiento farmacológico de la abstinencia al tabaco incluye excepcionalmente algún tipo de IMAO para aliviar los síntomas inducidos por el déficit dopaminérgico. La relación entre depresión (y algunos síntomas psicóticos) y nicotina, y entre síntomas depresivos y abstinencia al tabaco, parece deberse al efecto compartido sobre los mecanismos de neurotransmisión dopaminérgica.

Algunas enfermedades neurodegenerativas, como la EP o la EA, se caracterizan por una hipoactividad

de determinados neurotransmisores monoaminérgicos debida a la pérdida de las células que los sintetizan. Los fumadores dependientes presentan un incremento en los sistemas dopaminérgico y colinérgico debido a la acción de la nicotina sobre los receptores cerebrales nACh. Y ciertamente existe una menor incidencia de EP o de EA en fumadores. No obstante, la nicotina no parece prevenir el proceso degenerativo en éstas y en otras enfermedades. Además, la posible acción terapéutica de la nicotina sobre los déficit monoaminérgicos depende del grado de degeneración de las neuronas y de las terminales nerviosas donde interviene. Estas limitaciones y la complicada farmacocinética y farmacodinámica de la nicotina dificultan notablemente el empleo de esta sustancia en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.

## Bibliografía

1. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:231-8.
2. Shields PG. Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr Oncol Rep.* 2000;2:257-62.
3. Goodsell DS. The molecular perspective: nicotine and nitrosamines. *Oncologist.* 2004;9:353-4.
4. Wang J, Irnaten M, Mendelowitz D. Agatoxin-IVA-sensitive calcium channels mediate the presynaptic and postsynaptic nicotinic activation of cardiac vagal neurons. *J Neurophysiol.* 2001;85:164-8.
5. Darbrá S, Pallarés M, Ferré N. Effects of voluntary alcohol intake on nicotine-induced behavioural sensitisation in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77:815-22.
6. Hughes JR, Rose GL, Callas PW. Nicotine is more reinforcing in smokers with a past history of alcoholism than in smokers without this history. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1633-8.
7. Kameda G, Dadmarz M, Vogel WH. Influence of various drugs on the voluntary intake of nicotine by rats. *Neuropsychobiology.* 2000;41: 205-9.
8. Kianmaa K, Tuomainen P, Makova N, Seppa T, Mikkola JA, Petteri-Pepponen T, et al. The effects of nicotine on locomotor activity and dopamine overflow in the alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats. *Eur J Pharmacol.* 2000;407:293-302.
9. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the behavioral effects of nicotine by chronic caffeine exposure. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;66: 47-64.
10. Brody A, Madelkern MA, Lee G, Smith E, Sadeghi M, Saxena S, et al. Attenuation of cue-induced cigarette craving and anterior cingulate cortex activation in bupropion-treated smokers: a preliminary study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2004;130:269-81.
11. Glattier S. Measures and models of nicotine dependence: positive reinforcement. *Addiction.* 2004;99:30-50.
12. Jarvik ME, Madsen DC, Olmstead RE, Iwamoto-Schaap PN, Elins JL, Benowitz NL. Nicotine blood levels and subjective craving for cigarettes. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;66:553-8.
13. Perkins KA, Jacobs L, Ciccioppo M, Conklin C, Sayette M, Caggiula A. The influence of instructions and nicotine dose on the subjective and reinforcing effects of smoking. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2004;12:91-101.
14. Stolerman IP, Jarvis MJ. The scientifica case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;117:2-10.
15. Feng Y, Niu T, Xing H, Xu X, Chen C, Peng S, et al. A common haplotype of the nicotine acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men. *Am J Hum Genet.* 2004;75:112-21.
16. O'Hara P, Portser SA, Anderson BP. The influences of menstrual cycle changes on the tobacco withdrawal syndrome in women. *Addict Behav.* 1989;14:595-600.
17. Perkins KA, Donny E, Caggiula AR. Sex differences in nicotine effects and self-administration: review of human and animal evidence. *Nicotine Tob Res.* 1999;1:301-15.
18. Donny EC, Caggiula AR, Rowell PP, Gharib MA, Maldovan V, Booth S, et al. Nicotine self-administration in rats: estrous cycle effects, sex differences and nicotinic receptor binding. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;151:392-405.
19. Klein LC, Stine MM, Vanderbergh DJ, Whetzel CA, Kamens HM. Sex differences in voluntary oral nicotine consumption by adolescent mice: a dose-response experiment. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;78:13-25.

20. Coleman T, Britton J, Thornton J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ*. 2004;328:965-6.
21. Kim SH, Ensuns JL, Zhu QY, Kin JS, Shin HS, Keen CL. An 18-month follow-up study on the influence of smoking on blood antioxidant status of teenage girls in comparison with adult male smokers in Korea. *Nutrition*. 2004;20:437-44.
22. Langhammer A, Johnsen R, Holmen J, Gulsvik A, Bjermer L. Cigarette smoking gives more respiratory symptoms among women than among men. The Nord-Trøndelag Health study (HUNT). *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:917-22.
23. Zavras AI, Douglas CW, Joshipura K, Wu T, Laskaris G, Petridou E, et al. Smoking and alcohol in the etiology of oral cancer: gender-specific risk profiles in the south of Greece. *Oral Oncol*. 2001;37:28-35.
24. Pritchard W, Robinson J. Effects of nicotine on human performance. En: Snel J, Lorist M, editors. *Nicotine, caffeine and social drinking: behavior and brain function*. Amsterdam: Harwood Academic Press; 1998. p. 21-81.
25. Kurosawa M, Taniguchi T, Yoneda M. Cholecystokinin and prostaglandins inhibit responses of vagal afferent activity to systemic administration of nicotine in anesthetized rats. *Neurosci Lett*. 2004;362:213-5.
26. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial: bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. 2.ª ed. Barcelona: Ariel Neurociencia; 2002.
27. Carlson NR. *Fisiología de la conducta*. 2.ª ed. Barcelona: Ariel Neurociencia; 2002.
28. Balfour DJ, Fagerström KO. Pharmacology of nicotine and its therapeutic use in smoking cessation and neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther*. 1996;72:51-81.
29. Schevelbein H, Eberhardt R, Loeschenkohl K, Rahlfs J, Bedall JK. Absorption of nicotine through the oral mucosa-I-measurement of nicotine concentration in the blood after application of nicotine and total particulate matter. *Agents Actions Suppl*. 1973;3/4:259-64.
30. Yildiz D. Nicotine, its metabolism and an overview of its biological effects. *Toxicon*. 2004;43:619-32.
31. Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, Birrell CE. The putative role of extra-synaptic mesolimbic dopamine in the neurobiology of nicotine dependence. *Behav Brain Res*. 2000;113:73-83.
32. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:317-24.
33. Fa M, Carcangiu G, Passino N, Ghiglieri V, Gessa GL, Mereu G. Cigarette smoke inhalation stimulates dopaminergic neurons in rats. *Neuroreport*. 2000;11:3637-9.
34. Fung YK, Schmid MJ, Anderson TM, Lau YS. Effects of nicotine withdrawal on central dopaminergic systems. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;53:635-40.
35. Rice ME, Cragg SJ. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci*. 2004;7:583-4.
36. Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nat Neurosci*. 2004;7:581-2.
37. Amtage F, Neughebauer B, McIntosh JM, Fraiman T, Zentner J, Feuerstein T, et al. Characterization of nicotinic receptors inducing noradrenaline release and absence of nicotinic autoreceptors in human neocortex. *Brain Res Bull*. 2004;62:413-23.
38. Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxé K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res*. 2000;113:21-34.
39. Iida Y, Ogawa M, Ueda M, Tominaga A, Kawashima H, Magata Y, et al. Evaluation of 5-(11)-C-methyl-A-85380 as an imaging agent for PET investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. *J Nucl Med*. 2004;45:878-84.
40. Papadopoulou S, Hartmann P, Lips KS, Kummer RV, Haberberger RV. Nicotinic receptor mediated stimulation of NO-generation in neurons of rat thoracic dorsal root ganglia. *Neurosci Lett*. 2004;361:32-5.
41. Salminen O, Murphy KL, McIntosh JM, Drago J, Marks MJ, Collins AC, et al. Subunit composition and pharmacology of two classes of striatal presynaptic nicotinic acetylcholine receptors mediating dopamine release in mice. *Mol Pharmacol*. 2004;65:1526-35.
42. Liu Y, Wang Y, Sun X, Wang H. Evidence that muscarinic receptors are involved in nicotine-facilitated spatial memory. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;78:775-9.
43. Racke K, Matthiesen S. The airway cholinergic system: physiology and pharmacology. *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17:181-98.
44. Grottick AJ, Trube G, Corrigall WA, Huwyler J, Malherbe P, Wyler R, et al. Evidence that nicotinic alpha (7) receptors are not involved in the hyperlocomotor and rewarding effects of nicotine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294:1112-9.
45. Nisell M, Nomikos GG, Svensson TH. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Synapse*. 1994;16:36-44.
46. Tsuneki H, Klink R, Lena C, Korn H, Changeux JP. Calcium mobilization elicited by two types of nicotinic acetylcholine receptors in mouse substantia nigra pars compacta. *Eur J Neurosci*. 2000;12:2475-85.
47. Smolka M, Budde H, Karow A, Schmidt LG. Neuroendocrinological and neuropsychological correlates of dopaminergic function in nicotine dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175:374-81.
48. Corrigal WA. Nicotine self-administration in animal as a dependence model. *Nicotine Tob Res*. 1999;1:11-20.
49. Damsma G, Day J, Fibiger HC. Lack of tolerance to nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol*. 1989;168:363-8.
50. Mereu G, Yoon KW, Boi V, Gessa GL, Naes L, Westfall TC. Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. *Eur J Pharmacol*. 1987;141:395-9.
51. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry*. 2000;15:79-89.
52. West R, Hajek P, Foulds J, Nilsson F, May S, Meadows A. A comparison of the abuse liability and dependence potential of nicotine patch, gum, spray and inhaler. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;149:198-202.
53. Mojica WA, Suttorp MJ, Sherman SE, Morton SC, Roth EA, Maglione MA, et al. Smoking-cessation interventions by type of provider: a meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2004;26:391-401.
54. Role LW, Berg DK. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*. 1996;16:1077-85.
55. Wonnacott S. Presynaptic nicotinic Ach receptors. *Trends Neurosci*. 1997;20:92-8.

56. Grady SR, Meinerz NM, Cao J, Reynolds AM, Picciotto MR, Changeux JP, et al. Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. *J Neurochem.* 2001;76: 258-68.
57. Grottick AJ, Haman M, Wyler R, Higgins GA. Reversal of a vigilance decrement in the aged rat by subtype-selective nicotinic ligands. *Neuropharmacology.* 2003;28:880-7.
58. Khiroug SS, Harkness PC, Lamb PW, Sudweeks SN, Khiroug L, Millar NS, et al. Rat nicotinic Ach receptor alpha7 and beta2 subunits coassemble to form functional heteromeric nicotinic receptor channels. *J Physiol.* 2002;540:425-34.
59. Adem A, Nordberg A, Jossan SS, Sara V, Gillberg PG. Quantitative autoradiography of nicotinic receptors in large cryosections of human brain hemispheres. *Neurosci Lett.* 1989;101:247-52.
60. Glick SD, Maisonneuve IM, Dickinson HA. 18-MC reduces methamphetamine and nicotine self-administration in rats. *Neuroreport.* 2000;11: 2013-5.
61. Glick SD, Maisonneuve IM, Szumlinski KK. 18-Methoxycoranolidine (18-MC) and ibogaine: comparison of antiaddictive efficacy, toxicity, and mechanisms of action. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;914:369-86.
62. Lundahl LH, Henningfield JE, Lukas SE. Mecamylamine blockade of both positive and negative effects of IV nicotine in human volunteers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;66:637-43.
63. Panagis G, Kastellakis A, Spyroski C, Nomikos G. Effects of methyllycaconitine (MLA), an alpha 7 nicotinic receptor antagonist, on nicotine- and cocaine-induced potentiation of brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;149:388-96.
64. Pietila K, Ahtee L. Chronic nicotine administration in the drinking water affects the striatal dopamine in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;66:95-103.
65. Kenny PJ, File SE, Rattray M. Acute nicotine decreases, and chronic nicotine increases the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus (1). *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;85:234-8.
66. Guzman-Marín R, Alam MN, Mihailescu S, Szymusiak R, McGinty D, Drucker-Colin R. Subcutaneous administration of nicotine changes dorsal raphe serotonergic neurons discharge rate during REM sleep. *Brain Res.* 2001;888:321-5.
67. Tredway TL, Guo JZ, Chiappinelli A. N-type voltage-dependent calcium channels mediate the nicotinic enhancement of GABA release in chick brain. *J Neurophysiol.* 1999;81:447-54.
68. Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2000;43:274-82.
69. James JR, Nordberg A. Genetic and environmental aspects of the role of nicotinic receptors in neurodegenerative disorders: emphasis on Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Behav Genet.* 1995;25:149-59.
70. Perry EK, Morris CM, Court JA, Cheng A, Fairbairn AF, McKeith IG, et al. Alteration in nicotinic binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience.* 1995;64:385-95.
71. Boyajian RA, Otis SM. Acute effects of smoking on human cerebral blood flow: a transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neuroimaging.* 2000;10:204-8.
72. Christophe E, Roebuck A, Staiger JF, Lavery DJ, Charpak S, Audinat E. Two types of nicotinic receptors mediate an excitation of neocortical layer I interneurons. *J Neurophysiol.* 2002;88:1318-27.
73. Newhouse PA, Potter A, Kelton M, Corwin J. Nicotinic treatment of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2001;49:268-78.
74. Jones GM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA. Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 1992;108:485-94.
75. Mancuso G, Andres P, Ansseau M, Tirelli E. Effects of nicotine administered via transdermal delivery system on vigilance: a repeated measure study. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;142:18-23.
76. Mancuso G, Warburton DM, Melen M, Sherwood N, Tirelli E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146:199-204.
77. Warburton DM, Rusted JM. Cholinergic control of cognitive resources. *Neuropsychobiology.* 1993;28:43-6.
78. Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE. Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994;2:345-95.
79. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging.* 1997;11:206-28.
80. White HK, Levin ED. Four-week nicotine skin patch treatment effects on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;143:158-65.
81. Kalash J, Romita V, Billiar RB. Third ventricular injection of alpha-bungarotoxin decreases pulsatile luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat. *Neuroendocrinology.* 1989;49:462-70.
82. Damaj MI, Fei-Yin M, Dukat M, Glassco W, Glennon RA, Martin BR. Antinociceptive responses to nicotinic acetylcholine receptor ligands after systemic and intrathecal administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284:1058-65.
83. Flores CM. The promise and pitfalls of a nicotinic cholinergic approach to pain management. *Pain.* 2000;88:1-6.
84. Marubio LM, Del Mar Arroyo-Jiménez M, Cordero-Erausquin M, Lena C, Le Novère N, De Kerchove d'Exaerde A, et al. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature.* 1999;398:805-10.
85. Rashid MH, Ueda H. Neuropathy-specific analgesic action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism. *Brain Res.* 2002;953:53-62.
86. Morgan TM, Crawford L, Stoller A, Toth D, Yeo KT, Baron JA. Acute effects of nicotine on serum glucose, insulin, growth hormone and cortisol in healthy smokers. *Metabolism.* 2004;53:578-82.
87. Billiar RB, Kalash J, Romita V, Tsuji K, Kosuge T. Neosurugatoxin: CNS acetylcholine receptors and luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Brain Res Bull.* 1988;20:315-22.

88. Kimura F, Shinohara K, Funabashi T, Daikoku S, Suyama K, Mitsubishi D, et al. Nicotine inhibition of pulsatile GnRH secretion is mediated by GABA receptor system in the cultured rat embryonic olfactory placode. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:749-56.
89. Sano A, Funabashi T, Kawaguchi M, Shinohara K, Kimura F. Intravenous injections of nicotine decrease the pulsatile secretion of LH by inhibiting the gonadotropinreleasing hormone (GnRH) pulse generator activity in female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1999;24:397-407.
90. Andersen AN, Semczuk M, Tabor A. Prolactin and pituitary-gonadal function in cigarette smoking infertile patients. *Andrologia*. 1984;16: 391-6.
91. Crandall LA, Hensleigh HC, Phipps WR. Effect of nicotine on in vitro human sperm penetrability through cervical mucus and motility parameters. *Fertil Steril*. 1989;51:722-4.
92. Wong WY, Thomas CM, Merkus HM, Zielhuis GA, Doesburg WH, Steegers-Theunissen RP. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril*. 2000;74:930-5.
93. Patra PB, Sanyal S, Biswas NM. Possible alpha-adrenergic involvement in nicotine induced alteration of spermatogenesis in rat. *Andrologia*. 1979;11:273-8.
94. Davies GM, Willner P, James DL, Morgan MJ. Influence of nicotine gum on acute craving for cigarettes. *J Psychopharmacol*. 2004;18:83-7.
95. Ikinci G, Senel S, Wilson CG, Sumnu M. Development of a buccal bioadhesive nicotine tablet formulation for smoking cessation. *Int J Pharm*. 2004;277:173-8.
96. Miller DK, Crooks PA, Zheng G, Grinevich VP, Norrholm SD, Dwoskin LP. Lobeline analogs with enhanced affinity and selectivity for plasmalemma and vesicular monoamine transporters. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310:1035-45.
97. Green TA, Phillips SB, Crooks PA, Dwoskin LP, Bardo MT. Nornicotine pre-treatment decreases intravenous nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;152:289-94.
98. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:39-53.
99. Jarvik ME, Caskey NH, Wirshing WC, Madsen DC, Iwamoto-Schaap PN, Elins JL, et al. Bromocriptine reduces cigarette smoking. *Addiction*. 2000;95:1173-83.
100. Chatkin JM, Mariante de Abreu C, Haggstrom FM, Wagner MB, Fritscher CC. Abstinence rates and predictors of outcome for smoking cessation: do brazilian smokers need special strategies? *Addiction*. 2004;99:778-84.
101. Tonstad S, Johnston JA. Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:727-34.
102. Williams D, Bennett K, Heery A, Feely J. Initial uptake and evidence of safe prescribing practice with bupropion (Zyban®). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13:411-5.
103. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2000;15:115-22.
104. De Luca V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1522-6.
105. Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Association study of a nicotinic receptor variant with schizophrenic disorders. *Neuropsychobiology*. 2001;43:15-8.
106. Emerich DF, Norman AB, Sanberg PR. Nicotine potentiates the behavioral effects of haloperidol. *Psychopharmacol Bull*. 1991;27:385-90.
107. Emerich DF, Zanol MD, Norman AB, McConville BJ, Sanberg PR. Nicotine potentiates haloperidol-induced catalepsy and locomotor hypoactivity. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991;38:875-80.
108. Levin ED, Wilson W, Rose JE, McEvoy J. Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*. 1996;15:429-36.
109. Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1378-85.
110. Levin ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;108:417-31.
111. Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, et al. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996;123:55-63.
112. Howson AL, Bath S, Ilivitsky V, Boisjoli A, Jaworski M, Mahoney C, et al. Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *Eur Psychiatry*. 2004;19:102-12.
113. Lucksted A, Dixon LB, Semby JB. A focus group pilot study of tobacco smoking among psychosocial rehabilitation clients. *Psychiatr Serv*. 2000;51:1544-8.
114. Quattrocchi E, Baird A, Yurgelun-Todd D. Biological aspects of the link between smoking and depression. *Harv Rev Psychiatry*. 2000;8:99-110.
115. Balfour DJ, Ridley DL. The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacol Biochem Behav*. 2000;66:79-85.
116. Pergadia M, Spring B, Konopka LM, Twardowska B, Shirazi P, Crayton JW. Double-blind trial of the effects of tryptophan depletion on depression and cerebral blood flow in smokers. *Addict Behav*. 2004;29:665-71.
117. Gatto GJ, Bohme GA, Caldwell WS, Letchworth SR, Traina VM, Obinu MC, et al. TC-1734: An orally active neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulator with antidepressant, neuroprotective and long-lasting cognitive effects. *CNS Drug Rev*. 2004;10:147-66.
118. Rueter LE, Anderson DJ, Briggs CA, Donnelly-Roberts DL, Gintant GA, Gopalakrishnan M, et al. ABT-089: Pharmacological properties of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonist for the potential treatment of cognitive disorders. *CNS Drug Rev*. 2004;10:167-82.
119. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Navajas RF. La enfermedad de Parkinson y el tabaco: coherencia y plausibilidad. *Rev Neurol*. 2002;34:686-9.
120. Kelada SN, Costa-Mallen P, Costa LG, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, et al. Gender difference in the interaction of smoking and monoamine oxidase B intron 13 genotype in Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2002;23:515-9.

121. Court JA, Piggott MA, Lloyd S, Cookson N, Ballard CG, McKeith IG, et al. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience*. 2000;98:79-87.
122. Linert W, Bridge MH, Huber M, Bjugstad KB, Grossman S, Arendash GW. In vitro and in vivo studies investigating possible antioxidant actions of nicotine: relevance to Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1454:143-52.
123. Martyn C, Gale C. Tobacco, coffee, and Parkinson's disease. *BMJ*. 2003;326:561-2.
124. Quik M, Jeyarasasingam G. Nicotinic receptors and Parkinson's disease. *Eur J Pharmacol*. 2000;393:223-30.
125. Durany N, Zöchling R, Boissel KW, Paulus W, Ransmayr G, Tatschner T, et al. Human post-mortem striatal  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor density in schizophrenia and Parkinson's syndrome. *Neurosci Lett*. 2000;287:109-12.
126. Martín-Ruiz CM, Piggott M, Gotti C, Lindstrom J, Mendelow AD, Siddique MS, et al. Alpha and beta nicotinic acetylcholine receptors subunits and synaptophysin in putamen from Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2000;39:2830-9.
127. Quik M, Kulak JM. Nicotine and nicotinic receptors: relevance to Parkinson's disease. *NeuroToxicology*. 2002;23:581-94.
128. Mihailescu S, Drucker-Colín R. Nicotine, brain nicotinic receptors, and neuropsychiatric disorders. *Arch Med Res*. 2000;31:131-44.
129. Costa G, Abin-Carriquiry JA, Dajas F. Nicotine prevents striatal dopamine loss produced by 6-hydroxydopamine lesion in the substantia nigra. *Brain Res*. 2001;888:336-42.
130. Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983;219:979-80.
131. Corsini GU, Pintus S, Chiueh CC, Weiss JF, Kopin IJ. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity in mice is enhanced by pretreatment with diethyldithiocarbamate. *Eur J Pharmacol*. 1985;119:127-8.
132. Domino EF, Lisong N, Zhang H. Nicotine alone and in combination with L-DOPA methyl ester or the D2 agonist N-0923 in MPTP-induced chronic hemiparkinsonian monkeys. *Exp Neurol*. 1999;158:414-21.
133. Maggio R, Riva M, Vaglini F, Fornai F, Molteni R, Armogida M, et al. Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *J Neurochem*. 1998;71:2439-46.
134. Sugaya K, Giacobini E, Chiappinelli VA. Nicotinic acetylcholine receptor subtypes in human frontal cortex: changes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*. 1990;27:349-59.
135. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical innervation. *Science*. 1983;219:1184-90.
136. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol*. 2000;61:75-111.
137. Court JA, Perry EK. CNS nicotinic receptors: possible therapeutic targets in neurodegenerative disorders. *CNS Drugs*. 1994;2:216-33.
138. Schroeder BE, Binzak JM, Kelley AE. A common profile of prefrontal cortical activation following exposure to nicotine- or chocolate-associated contextual cues. *Neuroscience*. 2001;105:535-45.
139. Trauth JA, Seidler FJ, McCook EC, Slotkin TA. Adolescent nicotine exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions. *Brain Res*. 1999;851:9-19.
140. Trauth JA, McCook EC, Seidler FJ, Slotkin TA. Modeling adolescent nicotine exposure: effects on cholinergic systems in rat brain regions. *Brain Res*. 2000;873:18-25.
141. Rossi S, Singer S, Shearman E, Sershen H, Lajtha A. Regional heterogeneity of nicotine effects on neurotransmitters in rat brains in vivo at low doses. *Neurochem Res*. 2005;30:91-103.