

## Los receptores de nicotina: ¿qué son y para qué sirven?



El tabaquismo debe considerarse como un fenómeno de transmisores y receptores. La causa de las sensaciones gratas en el fumador depende del neurotransmisor conocido como nicotina.

**Raúl H. Sansores**  
**Lisa R. Uribe-Taylor**  
**Gustavo Giraldo-Buitrago**

La mayor parte de las sensaciones son procesos dinámicos, es decir, incluso estando en reposo manifiestan actividad. La mayoría están constituidas estructural y funcionalmente por un sistema de transmisores y receptores. Un ejemplo cotidiano podría ser la sensación de frío o calor, o el mismo dolor. Los receptores para el frío o los del dolor existen y están en constante actividad vital para estar listos cuando eventualmente sean activados. Si no son estimulados, no transmiten las sensaciones respectivas. Y si las sensaciones existen, no se transmitirían si los receptores respectivos no existieran. La mayor parte, si no es que todas las sensaciones, son transmitidas al sistema nervioso central. Ahí, cuando la sensación es procesada, genera una respuesta. En el caso del

dolor la respuesta es motora, que consiste la mayor parte de las veces en retirar la parte afectada del cuerpo de la causa del dolor. Si la sensación, en cambio, es grata, la respuesta motora podría consistir en dejar esa parte del cuerpo en la fuente del estímulo.

La nicotina es una fuente de estímulos que están dirigidos prácticamente a todo el organismo. Sin embargo, debido a que existen receptores específicos en las zonas del sistema nervioso central que a su vez liberan otros transmisores responsables de sensaciones gratas, el registro de éstas como agradables propicia que el sistema nervioso central, lejos de retirarse de la fuente del estímulo, la busque.

La enfermedad que conocemos como tabaquismo en realidad debe considerarse como un fenómeno de transmisores y receptores. Sus efectos tienen consecuencias principalmente en el sistema nervioso central; la parte grata depende del neurotransmisor conocido como nicotina. La función de la nicotina es estimular la liberación de otros neurotransmisores, como la do-

pamina. Son las sensaciones agradables asociadas a los efectos de la dopamina las que se convierten, con el paso del tiempo, en adicción. En la actualidad, la adicción es considerada por la Asociación Psiquiátrica Americana como una enfermedad.

Los efectos de la nicotina no se limitan al sistema nervioso central. Esta sustancia también tiene efectos en el sistema nervioso autónomo y en algunos órganos específicos del cuerpo. El sistema nervioso autónomo está formado por el sistema simpático y el parasimpático. El nombre de estos sistemas deriva de voces griegas compuestas que significan sensaciones o sentimientos. Se considera un sistema nervioso autónomo porque inerva órganos que no dependen de la voluntad, como el corazón, los intestinos, etcétera.

En el fenómeno del tabaquismo se requiere también la participación concurrente de transmisores y receptores. Es decir, no solamente es necesaria la presencia de la nicotina; también debe haber receptores y éstos deben tener afinidad por la nicotina. Entre la administración de la nicotina y su respectiva unión con su receptor, hay una serie de pasos intermedios que son esencialmente de orden genético y metabólico. Se requiere que haya información genética para la formación de receptores y que el sistema metabólico de cada individuo, a su vez, conserve o se deshaga rápidamente de la nicotina disponible. Por ejemplo, un individuo podría administrarse nicotina pero no tener receptores, y por tanto no experimentar sensaciones. Podría ocurrir que las sensaciones estuvieran limitadas a una serie de órganos pero no a todos; por ello es que sus efectos pueden ser más intensos para unas sensaciones que para otras. Es posible que un individuo tenga suficientes receptores pero que, al administrarse nicotina, su sistema metabólico la destruya rápidamente: en ese caso la disponibilidad de nicotina será baja. En individuos en cuya información genética no existen los sistemas necesarios para eliminar la nicotina, la biodisponibilidad de esta sustancia es muy alta y, por lo tanto, su necesidad de fumar es menor.

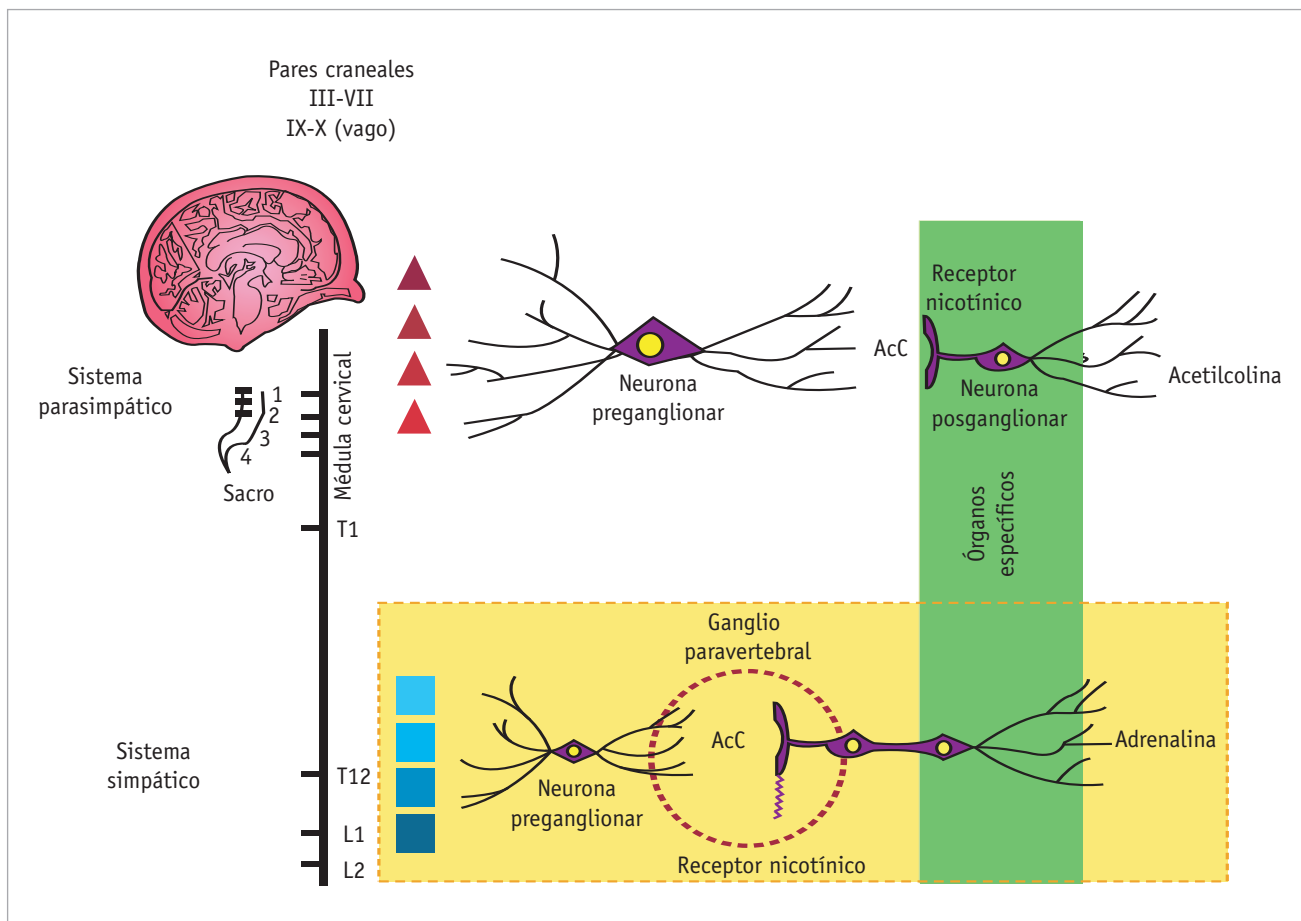
En los siguientes párrafos describiremos la anatomía de los transmisores y de los receptores que intervienen en el tabaquismo. Antes, haremos hincapié en las vías nerviosas responsables de la transmisión.

#### ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y AUTÓNOMO

Las figuras 1 y 2 muestran la anatomía del sistema nervioso central y del autónomo, con base en

Son las sensaciones agradables asociadas a los efectos de la dopamina las que se convierten, con el paso del tiempo, en adicción. En la actualidad, la adicción es considerada por la Asociación Psiquiátrica Americana como una enfermedad



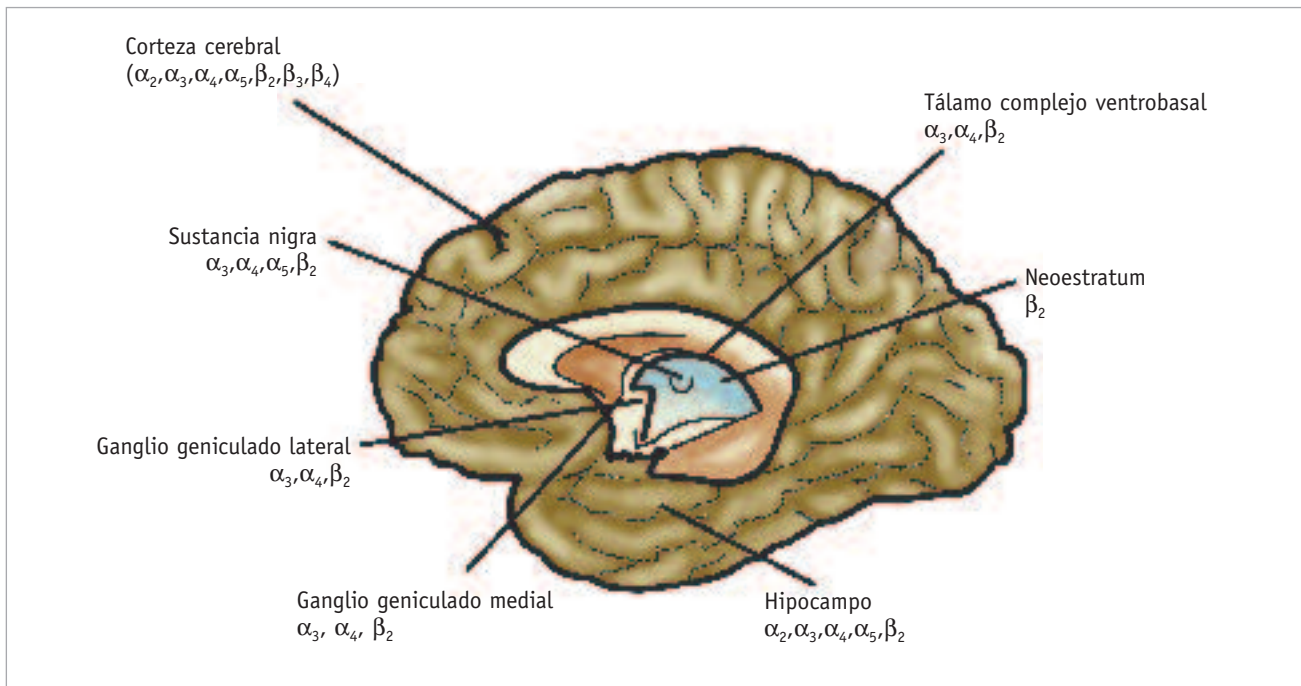


**Figura 1.** Región anatómica del sistema nervioso simpático y parasimpático. A la izquierda, los triángulos señalan que el parasimpático surge de nervios localizados en el cerebro. Los triángulos también señalan que de la médula sacra surgen otras fibras parasimpáticas. Los cuadros señalan el origen de las fibras simpáticas. En forma esquemática, se señala que la acetilcolina es el mediador entre las fibras preganglionares y posganglionares, tanto para el simpático como para el parasimpático; los receptores, en ambos casos, son nicotínicos.

la presencia de receptores nicotínicos. No señalamos otras áreas que, si bien son relevantes para otras funciones, no están muy relacionadas con la actividad de la nicotina.

La figura 1 muestra algunas regiones del sistema nervioso central en las que se han descrito receptores de nicotina. De particular importancia son la corteza cerebral, la sustancia negra, el hipocampo y el complejo del tálamo, todas ellas relacionadas con la liberación del neurotransmisor dopamina.

La figura 2 muestra las regiones anatómicas del sistema nervioso simpático y parasimpático. A la izquierda se señalan las regiones de donde emergen las fibras nerviosas involucradas con ambos sistemas. El parasimpático surge de algunos núcleos situados en el cerebro y la médula espinal en la región lumbosacra, en tanto que los del simpático surgen de la médula en la región toraco-lumbar. Las fibras parasimpáticas, una vez que salen del sistema nervioso central, hacen contacto (sinapsis) con otras fibras dentro de los órganos inervados por ese sistema. En cambio, las fibras simpáticas hacen sinapsis en un ganglio que está fuera de los órganos afectados. Cuando llegan al órgano blanco, las fibras parasimpáticas liberan acetilcolina, y las sim-



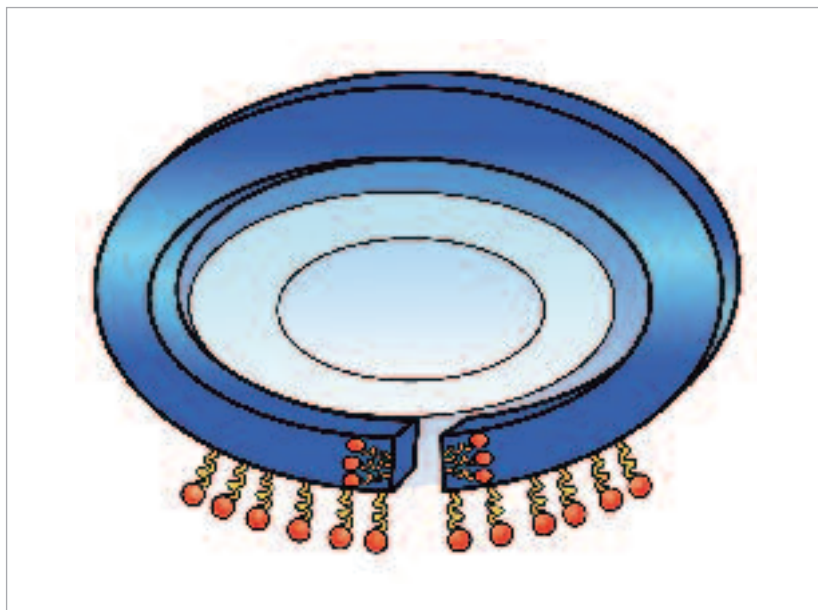
páticas liberan adrenalina. Estas sustancias son consideradas como neurotransmisores y ejercen sus funciones específicas sobre el órgano que inervan.

**Figura 2.** Sitio anatómico del cerebro en donde se han descrito receptores nicotínicos y las subunidades que las conforman.

### ANATOMÍA DE LOS RECEPTORES

Los receptores son estructuras localizadas estratégicamente sobre la membrana celular de diferentes órganos y tejidos (Figura 3). Los receptores nicotínicos pertenecen, junto con los muscarínicos, al grupo de receptores estimulados por la acetilcolina. Cada receptor está formado por cinco subunidades organizadas alrededor de un seudoeje central. Cuando las subunidades localizadas sobre la membrana celular la envuelven varias veces, forman las paredes de una especie de conducto por el que atraviesa la nicotina para que a su vez, dentro de las células aboradas, inicie una serie de eventos intracelulares que determinan una acción. En los receptores localizados en la periferia, esta acción concluye con la liberación de adrenalina o acetilcolina, en tanto que en los receptores localizados sobre las estructuras señaladas en la figura 1, con la liberación de dopamina y seguramente de otros transmisores. Algunos de ellos son conocidos; seguramente hay otros que aún no se han descubierto. No todos los receptores son iguales. Sus diferencias están dadas por dos diferentes subtipos de subunidades, las alfa ( $\alpha$ ) y las beta ( $\beta$ ). Para cada subtipo, a su vez, se han descrito variedades ( $\alpha_1$  al  $\alpha_{10}$  y del  $\beta_1$  al  $\beta_4$ ).

Los receptores son estructuras localizadas estratégicamente sobre la membrana celular de diferentes órganos y tejidos



**Figura 3.** Las cinco subunidades que conforman un receptor y la forma que adquieren sobre la membrana celular para formar una especie de túnel. La activación del receptor tiene como consecuencia cambios celulares que se observan en la figura 4.

## DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS RECEPTORES

Se han descrito tradicionalmente dos tipos de receptores estimulados por la acetilcolina: los musculares y los neuronales. Se ha aceptado que la mayor parte de los receptores neuronales se encuentran en el cerebro y en las sinapsis ganglionares del sistema nervioso periférico. No obstante, evidencias más recientes señalan la existencia de receptores estimulados por la acetilcolina en una gran variedad de órganos y células (véase Cuadro 1). Por ejemplo, los niveles más altos de subunidades  $\beta_2$  se encuentran en el núcleo

caudado, putamen e hipocampo, en tanto que la de las subunidades  $\beta_3$  en el tálamo.

## FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES

Su función depende en gran medida de la composición de sus subunidades. Por ejemplo, los receptores formados por subunidades  $\alpha_4 \beta_2$  se desensibilizan lentamente, en tanto que aquellos que están formados exclusivamente por subunidades  $\alpha_7$  se desensibilizan muy rápidamente. Los receptores estimulados por la acetilcolina formados por subunidades  $\alpha_3 \beta_4 \alpha_5$  se desensibilizan más lentamente aún. Los receptores  $\alpha_4 \beta_2$  se consideran altamente sensibles y provocan una respuesta tónica prolongada, en tanto que los  $\alpha_7$  son de baja sensibilidad y provocan respuestas rápidas y fásicas. Estos dos tipos de receptores se asocian a incrementos locales de calcio y éste a su vez a liberación de un neurotransmisor (véase Figura 4). En resumen, la función de los receptores depende de la conformación de sus subunidades, de su expresión tisular y de su localización subcelular.

### CUADRO 1.

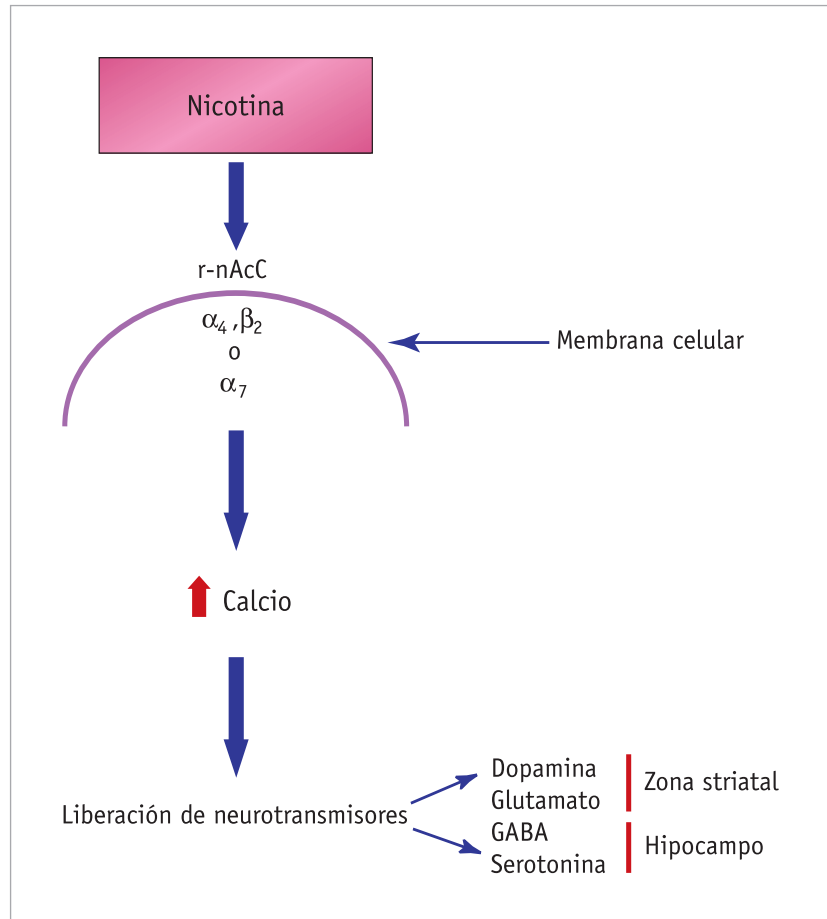
Órganos y células en donde se han descrito receptores nicotínicos

- Sistema nervioso central y periféricos
- Células del epitelio bronquial
- Endotelio arterial
- Keratonocitos
- Intestino
- Timo
- Linfocitos y polimorfonucleares de sangre periférica

## CONSECUENCIAS DE LA ACTIVACIÓN DE UN RECEPTOR NICOTÍNICO

Siguiendo las figuras 1 y 2 se pueden deducir las consecuencias fisiológicas de la activación de estos receptores. Por ejemplo, la estimulación de receptores estimulados por la acetilcolina localizados en diferentes partes del cerebro tiene consecuencias variables. En la figura 4 puede observarse que por ejemplo, la es-

timulación de la zona dopaminérgica o estriatal tiene como consecuencia liberación de dopamina. Este neurotransmisor está asociado a sensaciones de recompensa. Sin embargo, si el estímulo ocurre en los receptores ubicados en las sinapsis pre y posganglionares simpáticas o parasimpáticas, se producirán estímulos relacionados con funciones de órganos específicos. Por ejemplo, aunque el simpático y el parasimpático tienen acciones antagónicas en el mismo órgano, la presencia de nicotina estimula, al menos en forma teórica, a los dos, debido a que el receptor localizado entre la neurona preganglionar y la posganglionar es nicotínico y normalmente responde tanto a la acetilcolina como a la nicotina. Cuando coinciden la ausencia de acetilcolina con la presencia de nicotina se activan ambos sistemas. En el corazón, el sistema simpático provoca incremento de la frecuencia cardíaca y el parasimpático su disminución. Sin embargo, suele prevalecer el efecto simpático (aumento de la frecuencia) después de fumar. ¿Por qué ocurre esto y no prevalece el efecto parasimpático? La respuesta puede depender del tipo de receptor y la persona que está fumando. Podría ser que en una persona los receptores estimulados por la acetilcolina existentes en las fibras adrenérgicas sean del tipo que tiene alta sensibilidad para la nicotina, en tanto que los de las fibras colinérgicas sean de baja sensibilidad a la nicotina y por tanto sus efectos se desvanezcan ante los efectos adrenérgicos.



**Figura 4.** La activación de un receptor propicia el incremento de calcio intracelular. Se ha demostrado que este incremento está asociado a la liberación de diferentes tipos de neurotransmisores. Esto depende del sitio en donde se encuentren los receptores. Si éstos se encuentran en el hipocampo, el neurotransmisor liberado es diferente al que se libera en la zona dopaminérgica.

### ¿CÓMO SE FORMAN LOS RECEPTORES?

Todos los individuos nacemos con una cantidad determinada de receptores. De hecho, los receptores estimulados por la acetilcolina no son exclusivos de nuestra especie; se encuentran en casi todos los vertebrados e invertebrados. Se consideran un legado evolutivo de miles de años, junto con otros receptores relacionados con la transmisión de impulsos nerviosos. Por tanto, la cantidad y ubicación de los receptores depende de la información genética que cada individuo hereda. Sin embargo,



hay influencias ambientales que pueden inducir la formación de nuevos receptores. Evidencias recientes indican que la exposición crónica a la nicotina, como ocurre en los fumadores, propicia la formación de nuevos receptores, fenómeno conocido en inglés como *up-regulation*. Asimismo, evidencias más recientes sugieren que la formación de receptores pueda ser inducida en animales experimentales a quienes se les inyecta nicotina durante la gestación.

### ADICCIÓN A LA NICOTINA Y EL PAPEL DE SUS RECEPTORES

El marco conceptual previamente descrito nos sugiere que el fenómeno adictivo no es simple. Tiene bases neurofisiológicas y anatómicas críticas, así como un claro componente genético, reflejado tanto en la expresión de los receptores como en la existencia de los sistemas de eliminación de la nicotina.

No se puede argüir que un individuo se convirtió en adicto porque nació con una cantidad determinada de receptores. No obstante, sí es posible hablar de mayores probabilidades respecto al riesgo que tiene un individuo de convertirse en adicto si nace con algunas características. Aun así, la presencia de una mayor cantidad de receptores de nicotina no justifica la búsqueda del estímulo correspondiente, de la misma manera que la presencia de receptores de dolor o de frío, que todos tenemos, no implica que busquemos compulsivamente los respectivos estímulos. Lejos de ello, implica que los evitemos.

La responsabilidad individual para evitar una adicción no es compartida. No obstante, tenemos una responsabilidad adicional a la luz de las recientes aportaciones de la ciencia relacionadas con la generación de nuevos receptores después de la exposición involuntaria a la nicotina. Es decir, es posible que la exposición crónica al humo del cigarro que contiene nicotina propicie la formación de receptores

nuevos en mujeres embarazadas y, eventualmente, en niños expuestos crónicamente.

### Bibliografía

- Leonard, S. y D. Bertrand (2001), "Neuronal nicotinic receptor: from structure to function", *Nicotine and tobacco research*, 3:203-223.
- Pidoplichko, V.I., M. DeBiasi, J. T. Williams y J. A. Dani (1997), "Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamin neurons", *Nature*, 391:173-177.

---

**Raúl H. Sansores** es especialista en enfermedades respiratorias, grado que obtuvo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Hizo una maestría en Ciencias Médicas por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y cuenta con estudios de Fisiología Respiratoria en la Universidad de British Columbia, Canadá. Actualmente es jefe de la Clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, presidente de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y presidente de la Unión Latinoamericana de Sociedades de Tisiología y Enfermedades Respiratorias (ULASTER).  
raulsansores@salud.gob.mx

**Lisa Uribe Taylor** es pasante en Psicología por la UNAM. Actualmente es miembro de la Clínica de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, participando en la investigación de la calidad de vida relacionada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
lissau@medinet.net.mx

**Gustavo Giraldo Buitrago** es licenciado en Ciencias de la Comunicación por la UNAM. En 1998 recibió el premio del Concurso Nacional de Proyectos de Investigación en Tabaquismo que otorgó la OPS, abordando el tema de la publicidad en la industria tabacalera. Actualmente es miembro del Departamento de Investigación en Tabaquismo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, donde coordina proyectos de investigación relacionados con la publicidad y el consumo de tabaco en los adolescentes y el Programa de Salud Escolar.  
gbuitrago24@medinet.net.mx

