

Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina

A. Pérez Trullén

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Introducción

La mayoría de los médicos hemos tratado y tratamos enfermedades relacionadas directa o indirectamente con el consumo de tabaco y nos preguntamos por qué algunos de los fumadores no pueden renunciar a él, a pesar de padecer enfermedades y de insistir en el cese del tabaquismo. Así, conocer y precisar la función de los componentes del humo de tabaco, en la determinación de la conducta fumadora y la adicción al mismo, ayudaría al médico a prescribir siempre el cese y orientar el tratamiento individualizado más adecuado para cada caso.

Principales componentes de la hoja y del humo del tabaco

La planta del tabaco, originaria de América, proviene de la familia *Solanaceas* del género *Nicotiana* (con más de 65 especies). La especie prototipo es la *Tabacum* y las variedades más utilizadas: *Havanensis*, *Brasiliensis*, *Virginia* y *Purpurea*.

El número de sustancias incluidas en la hoja de tabaco verde, en la hoja curada o en el humo de su combustión, es muy amplio, siendo evaluadas aproximadamente más de 4.000. En la composición de la hoja una porción significativa es agua y otra materia seca, formada a su vez por sustancias orgánicas (75-89%), que se dividen en nitrogenadas (proteínas, aminoácidos, amoníaco y alcaloides, destacando la nicotina, etc.) y no nitrogenadas (hidratos de carbono, pectinas, polifenoles, glucósidos, resinas, ácidos orgá-

nicos, sustancias aromáticas y aceites etéricos) y sustancias inorgánicas (11-25%)¹.

El hecho de fumar es un proceso basado en la combustión del producto (tabaco en este caso) y que da lugar a dos diferentes columnas o corrientes de humo. La principal representaría al conjunto de gases y partículas que el fumador dirige hacia su propio aparato respiratorio (circula a través del cigarrillo hasta llegar a la boca) mediante una maniobra de aspiración. Mientras que la corriente secundaria o lateral es la originada cuando el cigarrillo (cigarro o pipa) se consume espontáneamente, sin mediar aspiración del fumador. Es de destacar que la mayor parte del humo que inhala el fumador pasivo procede de la llamada corriente secundaria y sólo una pequeña parte de la bocanada que desprende tras haberse realizado una pipada.

La combustión del cigarrillo desprende, aproximadamente, a través de la corriente principal unas 10^9 a 10^{10} partículas/ml de un tamaño que oscila entre 0,1 a 2 μm , factor principal para determinar el depósito en la vía aérea o en el alvéolo². Entre los constituyentes estimados del humo de tabaco destacaremos las amidas, imidas, lactonas; ácidos carboxílicos, anhídridos; ésteres; aldehídos; ketonas; alcoholes; fenoles; aminas; N-nitrosaminas; N-heterocíclicos; hidrocarburos; nitrilos; hidratos de carbono; éteres, etc. (tabla I)¹. La determinación de los componentes del humo de tabaco se realiza tras hacerle pasar a través de un filtro tipo Cambridge. La fase de humo que atraviesa dicho filtro se llama gaseosa y la que se queda, fase partícula. Así, los constituyentes más importantes de la fase gaseosa son el dióxido de carbono, monóxido de carbono, metano, acetaldehídos, cianidina, acroleína y dimetil-nitrosamina, y de fase partícula, el agua, alquitrán, nicotina, tolueno, fenoles, catecol y benzo (a) pireno.

Correspondencia: Dr. A. Pérez Trullén.
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Lozano Blesa.
Avda. Gómez Laguna, 15. 50009 Zaragoza.

(Arch Bronconeumol 1995; 31: 101-108)

Mientras no se habían llevado a cabo análisis químicos de los componentes de la corriente secundaria, se pensaba que su composición era la misma que la de la corriente principal. Sin embargo, los estudios que en los últimos años se han hecho del contenido de la corriente secundaria han puesto de manifiesto que la concentración de determinados componentes tóxicos es muy superior a la de la corriente principal (tabla II)³.

¿Qué es la nicotina?

La nicotina es el principal alcaloide tóxico del tabaco (representa el 90-95% de todos los alcaloides en él contenido), constituido por una amina terciaria (compuesta por una piridina y un anillo de pirrolidina con un grupo metilo)⁴.

Característica fisicoquímicas de la nicotina

El aislamiento de la sustancia, en su forma pura, de la hoja verde fue realizado por Posselt y Reimann en el año 1828, mientras que la descripción farmacológica tuvo lugar en 1843 por Orfila y posteriormente confirmada en 1889 por Langley. Sus características fisicoquímicas⁵ son:

Síntesis. Tiene lugar en la zona de mayor actividad de las raíces de la planta y de ahí la savia la transporta a las hojas verdes.

Depósito. Se encuentra en forma de sal de ácidos orgánicos en las hojas (mayor concentración en las hojas intermedias y viejas). El contenido de nicotina de las hojas del tabaco se va degradando a medida que se someten a los diferentes procesos de preparación. Así, de un porcentaje del 2,5-3% sobre la materia seca en "tabacos curados" se puede pasar a un 1,5% al final.

TABLA I
Constituyentes estimados en el humo de tabaco

Componentes*	Número
Amidas, imidas	240
Ácidos carboxílicos, anhídratos	240
Lactonas	150
Ésteres	475
Aldehídos	110
Ketonas	520
Alcoholes	380
Fenoles	285
Aminas	200
N-nitrosaminas	22
N-heterocíclicos	920
Hidrocarburos	755
Nitrilos	105
Hidratos de carbono	45
Éteres	310
Total	4.865

*Algunos componentes contienen grupos funcionales múltiples.

La nicotina es un alcaloide, que en su presentación como base es incoloro, oleaginoso, volátil e intensamente alcalino, y al contacto con el aire adquiere una coloración marróncea. Soluble en el agua (a temperatura de 60 °C), lípidos, alcohol, cloroformo, éter y petróleo.

Fórmula. 1-metil-2 (3-piridil)-pirrolidina. $C_8H_{10}N_2$

Peso molecular: 162,2.

Densidad: 1 kg/m³.

Punto de fusión: < -80 °C.

Punto de ebullición: 246 °C.

Densidad de vapor: 5,61.

Presión de vapor: 1 mmHg (0,13 [UF.312] 10³ Pa) a 61,8 °C.

Límites de explosividad en porcentaje: 0,75-4%.

Temperatura de autoignición: 244 °C.

pH: 7,9.

A pH fisiológico, se encuentra en forma no ionizada una proporción (aproximadamente el 31% de la nicotina) que cruza con facilidad las membranas celulares (mucosa bucal, aparato respiratorio, piel, etc.).

Métodos de análisis de laboratorio: cromatografía de gases; cromatografía de gases/espectrometría de masas; cromatografía con líquidos de alta presión; métodos radioquímicos; radioinmunoanálisis.

TABLA II
Componentes del humo del cigarrillo y tasa en el humo de la corriente colateral y humo de la corriente principal

Sustancia	MSS	SSS (%)
Fase gaseosa		
Dióxido de carbono	20-60 mg	8,1
Monóxido de carbono	10-20 mg	2,5
Óxido nitroso	16-600 µg	4,7-5,8
Metano	1,3 mg	3,1
Acetaldehídos	770 µg	0,8
Cianidina de hidrógeno	240-430 µg	0,25
Acroleína	10-140 µg	12
Ácido fórmico	210-478 µg	1,4-1,6
Ácido acético	330-810 µg	1,9-3,9
Benceno	12-48 µg	10
Dimetil-nitrosamina	10-65 µg	52
Fase partícula		
Total	0,1-40 mg	1,3-1,9
Agua	1,4 mg	
Alquitrán	0,06-40 mg	1,7
Nicotina	1-2,5 mg	2,7
Tolueno	108 µg	5,6
Naftalina	2,8 µg	16
Anilina	100-1.200 ng	30
Fenoles	20-150 µg	2,6
Catecol	40-280 µg	0,7
Benzo (a) pireno	8-40 µg	2,7-3,4
Hidracina	32 µg	30
Polonio 210	0,03-0,5 pCi	1,06-3,7
Níquel	20-80 ng	0,2-30
Cadmio	100 ng	3,6-7,2
Cinc	60 ng	0,2-6,7

MSS: humo corriente principal. SSS: humo corriente colateral.



Características farmacológicas y farmacodinamia de la nicotina

El término farmacodinamia hace referencia a la relación entre el nivel de una sustancia en el organismo y sus efectos.

Absorción

La nicotina es la principal sustancia psicoactiva responsable de la naturaleza adictiva del hábito de fumar. En general puede absorberse por: plexos sublinguales y mucosa bucal (4-45%), pulmón (absorción del 70-90%) y piel (su absorción es mínima y sujeta a variables tales como la temperatura cutánea y pH cutáneo, grado de higiene e hidratación)⁴. La nicotina se presenta en dos formas, una no ionizada (31%) que, al ser una base débil, es hidrosoluble y liposoluble, con capacidad de absorberse rápidamente en el aparato respiratorio, la piel y la mucosa bucal, en función tanto del pH del tejido y pH del vehículo que transporte la nicotina (humo)⁶. Esta forma es la responsable de la dependencia farmacológica en los fumadores. Sin embargo, en su forma ionizada (la mayoría de la nicotina del humo del cigarrillo, un 69%), la absorción es escasa salvo cuando alcanza el pH más neutro de las vías broncopulmonares, gracias al cual se transforma en forma no ionizada, facilitando su absorción^{4,7}.

La cantidad de nicotina absorbida en el fumador de cigarrillos varía en función del hábito del fumador, tipo de administración, pH del humo, número de pipadas y aprovechamiento del cigarrillo.

Distribución

Al fumar y una vez absorbida a nivel pulmonar, la entrada en la sangre de la sustancia (nicotina) de la combustión del cigarrillo lo hace a través de la circulación pulmonar, en lugar de hacerlo por la circulación portal o venosa general como el resto de sustancias⁶. Aproximadamente el 33% de la nicotina absorbida a nivel pulmonar se distribuye por todo el organismo del fumador con rapidez y llega a los receptores diana del cerebro, vía circulación arterial, en el plazo de 9-19 s (la inmediata relación entre una simple inhalación de tabaco y los efectos a nivel del sistema nervioso central [SNC] puede ayudar a explicar la alta propiedad adictiva del tabaco)⁶⁻⁸. Es decir, el paso rápido hacia el cerebro ofrece la posibilidad de refuerzo rápido de la conducta del fumador, y de que éste controle de manera precisa las concentraciones de nicotina a nivel cerebral y, por tanto, module sus efectos farmacológicos. Mientras que la absorción bucal da por resultado un paso gradual hacia el cerebro y ofrece menos oportunidad para el refuerzo de la conducta.

Posteriormente, la concentración cerebral disminuye de forma rápida (después de 15-20 s está presente en la circulación arterial de las partes más distales), conforme se distribuye la nicotina por la sangre hacia los otros tejidos corporales (pulmón, bazo, hígado, en

menor cuantía en médula, riñón, corteza suprarrenal y páncreas) con un volumen de distribución medio y constante de 180 l (2,6 l/kg)^{6,9}. Por otra parte, sólo se excreta por riñón sin transformarse alrededor del 5-10% de nicotina y la mayor parte de la circulante se metaboliza en el hígado, por lo que se deduce que la disminución de la concentración de nicotina en plasma se debe a su rápida metabolización en el hígado en uno de sus metabolitos (la cotinina), el cual es inactivo. Debido a que la mayor parte de la nicotina absorbida del tracto gastrointestinal es inactivada por la acción de los jugos gástricos y por las enzimas microsomiales hepáticas durante este primer paso a través del hígado, la ingestión oral de nicotina es un método ineficaz de liberación de la misma.

Concentración plasmática

Después de la absorción por los pulmones, las concentraciones sanguíneas de nicotina se incrementan con rapidez y llegan a su máximo al terminarse el cigarrillo que se está fumando, siendo el pico máximo plasmático (20-50 ng/l), disminuyendo a continuación en el plazo de 20-30 min conforme se redistribuye la nicotina hacia los otros tejidos corporales, hasta que se fuma el siguiente cigarrillo y se genera una nueva concentración máxima⁷. Por ello, la gráfica de las concentraciones de nicotina en el fumador habitual tiene forma de "hoja de sierra". Se estima que la vida media aproximada oscila entre 20 y 120 min (120 min en fumadores crónicos), con acumulación durante el período de vigilia y persistencia durante el sueño, por lo que durante la interrupción nocturna del consumo, las concentraciones se reducen por debajo del nivel basal diurno, pero nunca alcanzan el nivel cero, ya que persiste una concentración residual de unos pocos ng/ml. Así, la concentración de nicotemia es de aproximadamente 40-50 ng/ml a los 5 min después de fumar un cigarrillo, descendiendo a 10 ng/ml a los 30 min, y se mantiene estable hasta los 60 min para luego disminuir a los valores previos (1-8 ng/ml) a los 120 min siendo el nivel similar a cuando el fumador estaba en un estado de necesidad¹⁰.

Metabolismo y metabolitos de la nicotina

El metabolismo de la nicotina se produce principalmente en el hígado, aunque también pueden participar en la degradación del alcaloide el riñón y el pulmón, pero no el cerebro, creándose una serie de metabolitos y sustancias intermedias de dudoso o casi nulo efecto farmacológico^{6,9}. Los metabolitos primarios de la nicotina son la cotinina y la nicotina-N-óxido. La cotinina (compuesto no psicoactivo con una vida media de 15-20 horas) se considera el mayor metabolito in vivo de la nicotina en muchas especies de mamíferos, pero también se forma in vitro, a partir de la nicotina, en el hígado, pulmón y riñón de algunos mamíferos, incluyendo al hombre, tras un proceso de oxidación por la enzima citocromo P-450. Aparece en la sangre del sujeto tabaquista a los pocos

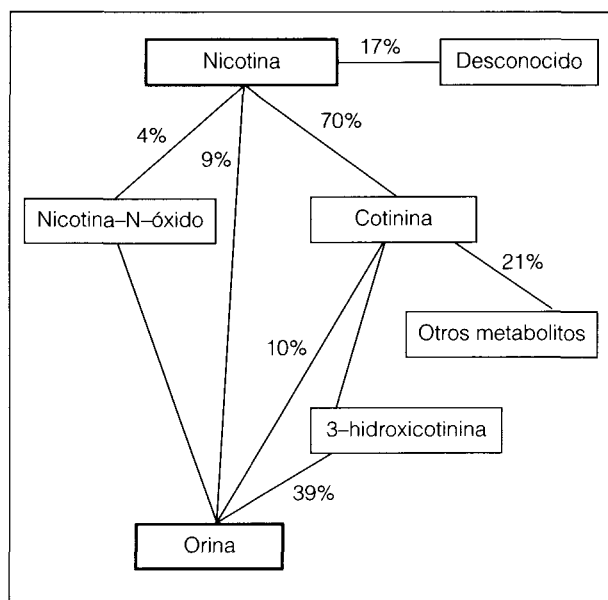


Fig. 1. Metabolismo de la nicotina.

minutos en cantidades suficientes para ser medidas, mientras que otros metabolitos sólo son detectables después de transcurridos 10-15 min. Se considera indicativo de fumador activo un nivel de cotinemia en saliva $> 20 \mu\text{g/ml}$ ^{6,7,9}.

En el metabolismo de la nicotina un 9% se elimina sin modificarse, un 4% se transforma en nicotina-N-óxido que se elimina por orina y un 70% lo hace en cotinina, de la cual un 10% se elimina sin metabolizar, un 21% lo hace en otros metabolitos y el 39% restante se transforma en 3-hidroxicotinina⁷ (fig. 1).

Mecanismo de acción de la nicotina

Los lugares principales de acción de la nicotina en el organismo son: las neuronas autónomas (células ganglionares y terminaciones nerviosas noradrenérgicas), la médula adrenal y otras células cromafines, la unión neuromuscular (terminaciones nerviosas de la placa motora), terminaciones de los nervios sensoriales, células de Renshaw y los receptores colinérgicos del SNC¹¹.

a) Es bien conocido que la nicotina tiene un efecto evidente sobre el SNC, especialmente sobre estructuras importantes como el hipotálamo, hipocampo y formación reticular, bien de forma directa o bien indirecta a través del estímulo de determinados neurotransmisores. La nicotina, dado que puede atravesar sin dificultad la barrera hematoencefálica y que no se metaboliza a nivel cerebral sino que se transforma en metabolitos intermedios que pueden ser neurotóxicos, puede estimular y bloquear los receptores colinérgicos nicotínicos en el SNC, según la dosis; a bajas dosis actúa como psicoestimulante, mejorando la capacidad mental, especialmente la concentración, y a altas dosis tiene efecto sedante al actuar como depresor¹¹.

Receptores (no sólo a nivel dendrítico sino también en el soma neuronal): se encuentran en diversas localizaciones, como locus ceruleus, girus dentatus, cerebelo, corteza, habénula, sustancia negra, putamen, colículo superior, tálamo, núcleo estriado, sustancia gris periacueductal, área tegmental ventral, sistema límbico (especialmente hipocampo y amígdala) e hipotálamo.

Neurotransmisión: estimula la liberación de acetilcolina y en menor intensidad la de noradrenalina, dopamina, betaendorfinas y sistema arginina-vasopresina e inhibe la liberación de serotonina.

b) En el sistema nervioso vegetativo (SNV) la nicotina tiene una acción dependiente de la dosis y bifásica, ya que estimula a pequeñas dosis (despolarización rápida y reversible de la neurona postsináptica) y paraliza a grandes dosis (bloquea los receptores colinérgicos nicotínicos por medio de un mecanismo de competición antagonico con la acetilcolina)⁶. A nivel muscular la acción de la nicotina puede ser paradójica ya que por medio de la estimulación de receptores colinérgicos puede ocasionar espasmo muscular, mientras que por medio de la estimulación de las interneuronas de Renshaw puede producir relajación de las fibras musculares. Los sistemas en los que puede ocasionar alteraciones son el aparato respiratorio, el sistema cardiovascular, el sistema gastrointestinal, las pupilas y el sistema endocrino y metabólico, entre otros^{11,12}.

Acciones y efectos de la nicotina sobre el organismo

La nicotina actúa sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel cerebral y sistémico. Actúa predominantemente a nivel presináptico fomentando la descarga de neurotransmisores como acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina¹³. Por otra parte, en estudios experimentales, se ha demostrado que la estimulación por la nicotina a nivel del locus ceruleus ocasiona una disminución del estrés y un aumento de la capacidad de concentración del individuo, y a nivel mesolímbico aumenta las sensaciones placenteras que ocasiona un refuerzo positivo de la toma de esa sustancia (deseo por la readministración y adicción)¹⁴. De todo ello se deduce que el único tratamiento válido es el sustitutivo con nicotina.

Como resumen de los efectos de la nicotina sobre el organismo se pueden esquematizar en: placer, excitación, alivio de la ansiedad, intensificación de la actividad de vigilancia y mejoría en el rendimiento de las tareas; reducción del hambre y peso corporal; aumento de las concentraciones circulantes de vasopresina, hormona del crecimiento, ACTH, cortisol, prolactina, betaendorfina, efecto antiestrogénico en la mujer; aumento de la excreción de catecolaminas; aumento de la frecuencia y del gasto cardíaco, aumento de la presión arterial sistémica y vasoconstricción cutánea y coronaria; aumento del metabolismo de los hidratos de carbono y lipólisis, y relajación del músculo esquelético^{14,15}.



Efectos secundarios de la nicotina por defecto o síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia se define como una enfermedad mental orgánica (Sociedad Americana de Psiquiatría, APA 1989) con una serie de criterios. Así, el cese brusco del consumo de tabaco, o una reducción en la cantidad de nicotina usada diariamente durante al menos varias semanas, es seguido dentro de las primeras 24 horas por al menos cuatro de los siguientes signos: deseo de nicotina, irritabilidad, frustración o ira, ansiedad, malestar, dificultad de concentración, inquietud o agitación, impaciencia, insomnio, cansancio, disminución de la frecuencia cardíaca, incremento del apetito y/o peso corporal y trastornos orgánicos¹⁶.

Se estima que un 95% de los fumadores al dejar el consumo de tabaco sufren el síndrome de abstinencia en mayor o menor grado, comienza a las pocas horas del cese y puede persistir varias semanas e incluso meses. Se caracteriza principalmente por efectos subjetivos (ansia por fumar, aumento de la tensión, inquietud, irritabilidad, insomnio, acometividad, incremento del apetito), y por efectos físicos y objetivos (cambios en el ECG, descenso de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, incremento de la circulación periférica, disminución en orina de las concentraciones de adrenalina, noradrenalina y cortisol, trastornos del sueño, incremento de peso y descenso de diversas funciones, como las tareas de vigilancia, la conducción simulada, la atención selectiva y la memoria)¹⁴.

Eliminación

La eliminación de la nicotina y de sus metabolitos tiene lugar fundamentalmente en el riñón, dependiendo en parte del pH de la orina. Se ha demostrado que el pH ácido de la orina favorece la eliminación de la nicotina y cotinina en tanto que el pH alcalino desencadena su persistencia plasmática^{12,17}. Se estima que un pH normal, aproximadamente un 10% (4-12%) de la nicotina, se excreta sin metabolizar y su eliminación es un fenómeno bastante rápido. La cotinina (el 10% aproximadamente se elimina sin transformar) comienza a detectarse en orina hacia las 2 horas y a las 72 horas se ha eliminado más del 90%, la nicotina-N-óxido se elimina sin metabolizar en un 100%⁹. Según Benowitz et al⁷, la influencia del pH de la orina en el aclaramiento renal de nicotina y cotinina se demuestra en la tabla III.

Pero la excreción de la nicotina y alguno de sus metabolitos no se produce sólo por medio de la filtración renal, aparece en la leche materna y también ha sido observado su transporte a través de la placenta.

Ritmo circadiano de la nicotina

Las consideraciones farmacocinéticas de las que se ha hablado hasta ahora ayudan a comprender el desarrollo de la dependencia de la nicotina y por tanto del

TABLA III
Influencia del pH de la orina en el aclaramiento renal de nicotina y cotinina

	Condición basal	Orina ácida	Orina alcalina
pH orina	5,8 ± 0,3	4,4 ± 0,4	6,7 ± 0,3
Volumen orina (ml)	2.350 ± 720	2.738 ± 514	2.466 ± 725
Aclaramiento renal nicotina (ml/min)	102 ± 41	598 ± 238	43 ± 66
Aclaramiento renal cotinina (ml/min)	12,3 ± 5,9	18,6 ± 10	14 ± 10,4

Media ± DE.

tabaquismo, así como los efectos adversos de este hábito. Cabe concebir el ciclo diario de fumar como sigue: el primer cigarrillo del día produce efectos farmacológicos sustanciales, fundamentalmente excitación, pero al mismo tiempo empieza a desarrollarse tolerancia. Puede fumarse un segundo cigarrillo más tarde, en el momento en que el fumador se ha percatado de que existe cierta regresión de la tolerancia. Con los siguientes cigarrillos se acumula nicotina en el cuerpo, lo que da por resultado un nivel más elevado de tolerancia, y se vuelven más pronunciados los síntomas de supresión entre los cigarrillos sucesivos⁴.

Interacciones con otros fármacos

Algunos fármacos pueden alterar el metabolismo de la nicotina y ésta puede a su vez interactuar sobre el metabolismo de otros¹⁸. Aumentan el metabolismo de la nicotina el fenobarbital, la 2-acetamidofluorona, el 3-metilcolantreno y el benzo-(a)-pireno. Los fármacos que aumentan su biotransformación por interferencia de la nicotina son: analgésicos (propoxifeno, fenacetina, pentazocina, antipirina), tranquilizantes (diazepam, clorpromazina), antidepresivos (imipramina), broncodilatadores del tipo de teofilinas y derivados y vitamina C.

Bases de la adicción de la nicotina

El tabaquismo ha sido definido por la OMS desde 1984 como una forma de drogodependencia (clasificación ICD-10, código F-17), añadiendo en su definición "sustancia que es capaz de causar daños físicos al usuario y que su uso se ha generalizado de tal forma, que constituye un problema de salud pública". Según la clasificación de la APA, en el informe de 1987 de la DSM-III-R código 305.10¹⁶, la nicotina es una sustancia psicoactiva, que produce dependencia sin abuso. En 1988, Everett Koop¹⁹ destacaba en su informe como Inspector General de Sanidad (US Public Health Service) que "los cigarrillos y otras formas de tabaco son adictivas; la nicotina es una droga que causa adicción; el proceso farmacológico y de conducta que determina la adicción al tabaco es similar al

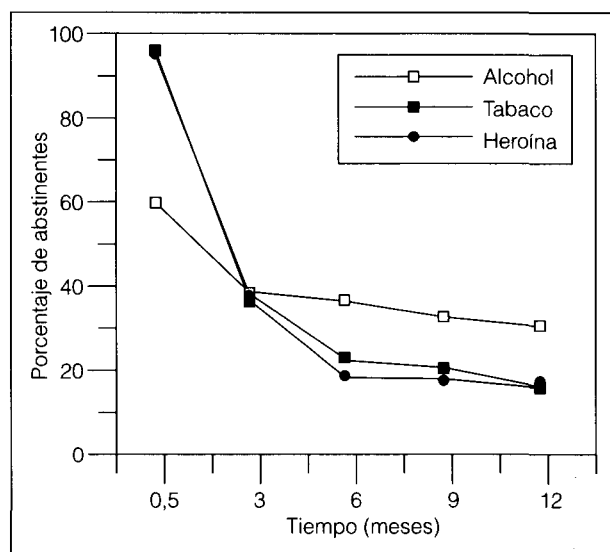


Fig. 2. Evolución de las recaídas a diferentes drogas tras la supresión de éstas y su seguimiento durante un año.

que determinan otras drogas como la heroína y la cocaína”.

La adicción es la presencia de un estado de dependencia psicológica o fisiológica en el cual las preocupaciones del sujeto se centran en la obtención de la sustancia responsable del cuadro, considerándose dependencia de una sustancia a la aparición de alteraciones físicas (dependencia física) o psíquicas (dependencia psicológica) secundarias a la supresión de dicha sustancia y que revierten con la administración de la misma, produciendo una tendencia compulsiva a tomar la sustancia para experimentar efectos agradables o para evitar los síntomas de abstinencia. Los criterios por los que se considera que el tabaco (nicotina) ocasiona dependencia pueden ser primarios (consumo compulsivo, efectos psicoactivos/placenteros, conducta reforzada por la sustancia) y adicionales (la conducta adictiva suele abarcar patrones estereotipificados de consumo, uso a pesar de los efectos dañinos personales y sociales, recaídas después de la abstinencia

cia y anhelo recurrente por la sustancia; y las sustancias productoras de dependencia suelen originar tolerancia, dependencia física o farmacológica y efectos placenteros)^{13,16,19,20}.

La dependencia es una forma más grave que el abuso de una sustancia e implica la aparición y presencia de:

Tolerancia. Es el incremento necesario de la dosis de una sustancia para producir los efectos obtenidos con la dosis inicial tras su uso continuado, es decir, la modificación de la curva dosis-respuesta. Al menos deben existir tres síntomas para definir que una sustancia ha ocasionado tolerancia (DSM-III-R): aumento de la cantidad consumida; deseo persistente o esfuerzos inútiles para suprimir o controlar su uso; aumento del tiempo dedicado a su obtención, consumo o recuperación de sus efectos; episodios frecuentes de intoxicación o de síndrome de abstinencia; reducción de la actividad sociolaboral como consecuencia de su consumo; uso continuado de la sustancia a pesar de los problemas que conlleva, y disminución de los efectos con su uso continuado^{6,14,16}.

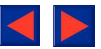
Síndrome de abstinencia. La supresión de su consumo produce un síndrome de abstinencia. Se estima que el 95% de los fumadores al dejar el consumo de tabaco, lo sufren en mayor o menor intensidad, como ha sido previamente comentado.

Se dispone de pocos datos sobre los individuos que renuncian a fumar por sí mismos, pero la mayoría de los fumadores informan haber realizado muchos intentos de cese antes de conseguirlo, lo que sugiere que son muy comunes las recaídas. Así, las tasas tras la abstinencia parecen ser semejantes a las detectadas en el consumo de tabaco, heroína y alcohol. Cerca de un 60% de las personas que renuncian recaen en el plazo de 3 meses, y un 75% en el plazo de 6 meses (fig. 2)^{19,20}. Las características de la drogadicción de la nicotina y su comparación con otras sustancias de que se abusa se muestran en la tabla IV¹⁹.

De todos los comentarios antes mencionados, se deduce que el cese del tabaco es muy difícil y a largo plazo, solamente una parte de individuos que intentan dejar lo consigue, porque son adictos a la nicotina.

TABLA IV
Atributos de la drogadicción: comparación de las sustancias de que se abusa

	Nicotina	Heroína	Cocaína	Alcohol	Cafeína
Efectos psicoactivos	+	+	+	+	+
Conducta reforzada por la sustancia	+	+	+	+	+
Consumo compulsivo	+	+	+	+	±
Consumo a pesar de los efectos dañinos	+	+	+	+	±
Anhelos recidivantes por la sustancia	+	+	+	+	+
Tolerancia	+	+	+	+	+
Dependencia física o farmacológica	+	+	+	+	+
Recaída después de la abstinencia	+	+	+	+	-
Síndrome de abstinencia (diferente gravedad-característica)	+	+++	+++	++	+
Agonistas de utilidad para tratar la dependencia	+	+	-	+	-
Droga institucionalizada	+	-	-	+	+



Tipos de dependencia

El consumo de tabaco está asociado con una dependencia psicosocial (implica una conducta manifiesta y actitudes) y una dependencia farmacológica o física (implica fenómenos somáticos y del sistema nervioso central)¹⁴. Existen fumadores que aun consumiendo gran número de cigarrillos al día, pueden no inhalar el humo y, por consiguiente, consumir muy poca nicotina, lo que indica un nivel elevado de dependencia conductual pero una dependencia farmacológica baja. Todo aquel que desee dejar de fumar debe afrontar el problema psicológico de tener que deshacerse de unas pautas de conducta profundamente fijadas; al mismo tiempo, los fumadores tienen que enfrentarse con el problema fisiológico de romper con una adicción más o menos grave, la dependencia de la nicotina^{21,22}. Es de destacar que, una vez el fumador abandona el tabaco, la dependencia física desaparece aproximadamente a los 15 días, la dependencia psicológica se mantiene hasta pasados los tres primeros meses y la dependencia social persiste un largo período de tiempo, siendo la mayor causa de recaídas al año de abstinencia.

Dependencia psíquica o conductual.

El tabaquismo es una conducta compleja y determinada por una multiplicidad de factores. Los primeros cigarrillos proporcionan efectos de estimulación o incluso en algunos casos sedación, así como el hecho de que se fuma en un marco social concreto. De acuerdo con sus diversos efectos farmacológicos, el tabaquismo tiene al menos tres componentes adictivos importantes^{14,22}.

El hábito. Cuando se implica algo más que el organismo en una conducta, lo más probable es que el organismo repita esa conducta y esto parece deberse al hecho de que la ejecución de la conducta se vuelve más automática y ese comportamiento se convierte en un componente integral de la rutina cotidiana. De ahí que los fumadores suelen encender un cigarrillo automáticamente cuando están desempeñando muchas actividades cotidianas asociadas con la acción de fumar (hablar por teléfono, el final de una comida, entrar al coche, etc.).

Placer. Los individuos suelen fumar para experimentar placer, es decir, el hecho de fumar se convierte en un acto positivo con refuerzo.

Automedicación. El fumador consume tabaco para abolir o reducir síntomas desagradables que provienen de la falta de tabaco o del estrés.

Dependencia farmacológica. Las acciones farmacológicas de la nicotina participan en la adicción al tabaco de diversas maneras: los fumadores notifican efectos positivos como placer, excitación y relajación. El tabaquismo puede mejorar la atención y el tiempo de reacción, lo mismo que el rendimiento en ciertas tareas, alivio de los estados emocionales adversos, incluso reducción de la ansiedad o el estrés, alivio del hambre y prevención del aumento de peso, y alivio de los síntomas de supresión de nicotina^{5,14}.

TABLA V
Test de Fargerström

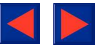
1) ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?		
< 15		0 puntos
16 a 25		1 punto
> 26		2 puntos
2) ¿Qué cantidad de nicotina contienen sus cigarrillos?		
Bajo (< 0,5 mg)		0 puntos
Medio (0,6 a 1,1 mg)		1 punto
Alto (> 1,2 mg)		2 puntos
3) ¿Inhala el humo?		
Nunca		0 puntos
A veces (de vez en cuando)		1 punto
Siempre		2 puntos
4) ¿Fuma más frecuentemente por las mañanas que por las tardes?		
Sí		1 punto
No		0 puntos
5) Tiempo transcurrido desde que se levanta hasta que fuma el primer cigarrillo?		
Al despertar (menos de 30 minutos)		1 punto
Después de desayunar (más de 30 minutos)		0 puntos
6) ¿Qué cigarrillo le produce mayor satisfacción o le costaría más suprimir?		
El primero del día		1 punto
Cualquier otro		0 puntos
7) ¿Fuma cuando está enfermo?		
Sí		1 punto
No		0 puntos
8) ¿Fuma en lugares prohibidos (hospitales, cine, metro)?		
Sí		1 punto
No		0 puntos
	Puntuación total

Dependencia social

El hecho de que fumar se haya considerado y, a determinados niveles, aún continúa considerándose un hecho socialmente aceptado e incluso bien valorado, no sólo induce al individuo a iniciarse en esta dependencia, sino que además llega a convertirse en el instrumento para iniciar una conversación, allanar el acercamiento entre 2 personas e incluso llegar a convertirse, erróneamente, en un gesto de amistad o solidaridad (recordemos el eslogan "regalar tabaco es regalar amistad").

Valoración de la dependencia

Cuestionario de valoración de la dependencia física de la nicotina (test de Fargerström). El test de Fargerström (1978)²³ fue desarrollado a causa de la necesidad de un método simple y digno de confianza, que permitiera al clínico determinar la dependencia nicotínica del fumador. Este cuestionario (tabla V) está basado sobre la hipótesis de que la dependencia nicotínica está relacionada con: frecuencia del uso de la droga; intensidad de la dosis; vía de administración



de la droga; período de tiempo transcurrido en consumir su primer cigarrillo; importancia subjetiva del primer cigarrillo del día; cantidad de cigarrillos consumidos durante la primera o segunda hora tras despertarse. Tres hechos indican una alta dependencia nicotínica: fumar dentro de los 30 min tras despertarse, existencia de satisfacción por el primer cigarrillo y consumir más de 25 cigarrillos-día²³.

La valoración del test de Fargerström es la siguiente: < 4 puntos, el fumador es poco dependiente de la nicotina; 5-6 puntos, el fumador es dependiente de la nicotina, y ≥ 7 puntos, el fumador tiene una alta dependencia de la nicotina.

Determinación en líquidos biológicos de nicotina y sus metabolitos

La determinación de nicotina y cotinina se realiza en saliva, sangre y orina, cuyos resultados son ampliamente comentados en el trabajo de Curvall⁹. Pero ante la cada vez más utilizada terapia sustitutiva con nicotina (chicle, parche, o en un futuro inhaladores nasales o sprays) la determinación de ésta y de sus derivados (cotinina) en líquidos biológicos para confirmar y controlar a los pacientes que han abandonado el hábito tabáquico no es útil. Puede ser reemplazada por la determinación de otros metabolitos nicotínicos (no utilizados en los preparados farmacológicos) como son la anabasina o la anatabina.

Conclusión

Podemos concluir diciendo que existen en el humo procedente de la combustión del tabaco más de 4.000 sustancias diferentes, que podemos resumir en tres grandes grupos. Un grupo integrado por aquellas sustancias que inducen mutaciones celulares que dan lugar a la manifestación tumoral, un segundo grupo formado por sustancias con acción irritante-oxidante con afectación de las vías aéreas y/o parénquima pulmonar. Finalmente, un tercer grupo compuesto por la nicotina que va a provocar la acción adictiva del consumo de tabaco. Es importante conocer de la nicotina su farmacodinamia, su relación dosis-respuesta y su rápida habituación con incluso síndrome de abstinencia tras su cese. Todo ello ocasionará en el fumador su dependencia farmacológica, que junto a la existencia de dependencia psicológica (hábito, placer y automedicación) dará lugar a la adicción por el consumo de tabaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffmann D, Wynder EL. Chemical constituents and bioactivity of tobacco smoke. En: Tobacco: a major international health hazard. En: Zaridze D, Peto R, editores. Lyon: IARC. Scientific Publications, 1986; n.º 74.
2. Ingebrethsen BJ. Aerosol studies of cigarette smoke. *Recent Adv Tobacco Sci* 1986; 12: 142.
3. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. The Health Consequences of smoking: Cancer. A Re-

port of the Surgeon General. DHHS (CDC) Publication N.º 82-50179. Washington, DC: US Government Printing Office, 1982.

4. Benowitz NL. Pharmacokinetic considerations in understanding nicotine dependence. En: The biology of nicotine dependence. Wiley. Chichester (Ciba Foundation Symposium 152), 1990; 186-209.
5. Schievelbein H. Nicotina. En: Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. L Parmeggiani, eds. Centro de Publicaciones del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, 1989; 1.625-1.626.
6. Le Houezec J, Benowitz NL. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. En: Smoking cessation. Samet JM, Coultas DB, editores. Clinics in Chest Medicine. Filadelfia: Saunders WB, 1991; 681-699.
7. Benowitz NL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine. En: The pharmacology of nicotine. Rand M, Thurau K, editores. ICSU Symposium, IRL-Press, vol. 9, 1987; 3-18.
8. Mapleson WW. Circulation-time models of the uptake of inhaled anesthetics and data for quantifying them. *Br J Anaesth* 1973; 45: 319-334.
9. Curvall M, Enzell CR. Monitoring absorption by means of determination of nicotine and cotinine. *Arch Toxicol* 1986; 9: 88-102.
10. Izard C. Neuropsychologie du tabac. Paris: Masson et Cie, 1976.
11. Rand MJ. Neuropharmacological effects of nicotine in relation to cholinergic mechanisms. En: Nordberg A, Fune K, Holmstedt B, Sundwall A, editores. Progress in Brain Research: Nicotinic receptors in the CNS, their role in synaptic transmission. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989; 3-11.
12. Benowitz NL, Porchet H, Peyton J. Pharmacokinetics, metabolism and pharmacodynamics of nicotine. En: Wonnacott S, Russell M, Stolerman I, editores. Nicotine Psychopharmacology: Molecular, cellular and behavioural aspects. Oxford: Oxford-Press, 1990; 4: 112-157.
13. Benowitz NL. Tabaquismo de cigarrillos y adicción a la nicotina. En: Fiore MC, editor. Tabaquismo de cigarrillos: Guía clínica para la valoración y el tratamiento. Clínicas Médicas de Norteamérica. México: Interamericana, 1992; 409-433.
14. Russell MA. Subjective and behavioural effects of nicotine in humans: some sources of individual variation. En: Nordberg A, Fune K, Holmstedt B, Sundwall A, editores. Progress in Brain Research: Nicotinic receptors in the CNS, their role in synaptic transmission. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1989; 28: 289-301.
15. Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: Biobehavioral effects of cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93 (Supl 1A): 2-7.
16. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. (3.ª ed. revisada). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1978.
17. Beckett AH. A possible relation between pKa, and lipid solubility and the amounts excreted in urine of some tobacco alkaloids given to man. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24: 115-120.
18. Miller L. Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 90-108.
19. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General. DHHS (CDC) Publication N.º 88-8406. Washington, DC: US Government Printing Office, 1988.
20. Hunt WA, Barnett LW. Relapse rates in addiction programs. *J Clin Psychol* 1971; 27: 455.
21. Cohen C, Pickworth WB, Henningfield JE. Cigarette smoking and addiction. En: Samet JM, Coultas DB, editores. Smoking cessation. Clinics in Chest Medicine. Filadelfia: Saunders WB, 1991; 701-710.
22. Fisher EB, Haire-Joshu D, Morgan GD et al. State of the Art: Smoking and Smoking cessation. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 702-720.
23. Fargerström KO. Tobacco smoking, nicotine dependence and smoking cessation. *Acta Univ Upsaliensis* 1981.