



Dr. Gustavo Izbisky
Médico Obstetra- Hospital Italiano de Buenos Aires

A pesar de que existen numerosos estudios que demuestran la asociación entre el consumo de tabaco durante la gestación y resultados reproductivos adversos, se calcula que alrededor del 25% de las mujeres en países desarrollados fuma durante el embarazo. Por otra parte el tabaquismo es una de los factores de riesgo prevenibles más importantes. Disminuyendo la exposición fetal y neonatal podría contribuirse a una reducción en la incidencia de bajo peso, muerte fetal, SIDS, y mortalidad perinatal.

El tabaquismo en el embarazo puede generar una serie de efectos potenciales que dependen de la acción de ciertas sustancias sobre la unidad feto-materno-placentaria, acciones específicas de ciertas sustancias (nicotina) sobre receptores específicos del organismo en desarrollo, y factores indirectos relacionados a las circunstancias socio culturales que rodea al tabaquismo durante el embarazo, es decir comportamientos de riesgo, como abuso de otras sustancias, pobre control prenatal y bajo nivel socio económico.

Múltiples estudios epidemiológicos han relacionado el habito de fumar materno con una mayor incidencia de complicaciones obstétricas: abortos espontáneos, retardo de crecimiento intrauterino, trabajo de parto pretérmino y rotura prematura de membranas, Abruptio placentae y placenta previa. Aunque los mecanismos subyacentes a estas patologías no se conocen con certeza, existen vías fisiopatológicas que permiten encontrar comunes denominadores: injuria hipoxico-isquémica o mayor susceptibilidad a ella, menor aporte de nutrientes, daño de los mecanismos de defensa del organismo (enzimas proteolíticas). Los cambios patológicos observados en la placenta de madres fumadoras incluyen: infartos, deposito de fibrina en arterias, vellosidades avasculares, engrosamiento de la membrana basal del trofoblasto, adelgazamiento de los vasos terminales de las vellosidades y necrosis de los margenes placentarios.

Los compuestos de bajo peso molecular, liposulubilidad, poca ligadura proteica, como la nicotina pasan fácilmente. Debe recordarse que la placenta no es un órgano inerte, sino que es un importante órgano de biotransformación (contiene las mismas enzimas que el hígado) que puede anular el pasaje de sustancias, disminuir su impacto o aumentarlo. Existe numerosa evidencia de que el feto experimenta en forma inmediata los efectos del cigarrillo. Han sido demostrados mediante la ecografía un aumento en la frecuencia respiratoria, disminución de los movimientos fetales y un aumento abrupto en la frecuencia cardiaca en respuesta a la inhalación del humo del cigarrillo. Durante una observación prolongada hay una mayor incidencia de nonstress test no reactivos y disminución de la variabilidad en los fetos de las mujeres que fuman.

El efecto fetal observado con mayor frecuencia es el retardo de crecimiento intrauterino. El fumar de 10 a 20 cigarrillos por día reduce el peso fetal aproximadamente en 200 grs. Existen diferentes hipótesis que intentan explicar este fenómeno: disminución de la perfusión uteroplacentaria, desproporcionado aumento de la carboxihemoglobina fetal con hipoxia relativa, efecto tóxico directo de la nicotina y tiocianatos, afección del transporte placentario de aminoácidos.

Considerando las complicaciones obstétricas anteriormente mencionadas y los efectos directos, el feto de una madre fumadora tiene un riesgo aumentado para morbimortalidad perinatal. A esto contribuye mayormente la prematuridad y sus complicaciones. el riesgo de muerte intrauterina aumento el 36 % y el de muerte neonatal 14% en madres que fuman menos de un atado de cigarrillos por día, mientras que el riesgo aumenta 62% y 42% respectivamente en aquellas que fuman más de 20 cigarrillos diarios.

Aunque más difíciles de evaluar, la literatura provee evidencia de los efectos del tabaquismo durante la gestación, no se limitan a las complicaciones inmediatas, sino que estudios epidemiológicos y de investigación en animales relacionan el habito de fumar con la muerte súbita del recién nacido, retraso en el desarrollo neurológico, intelectual y físico, enfermedades del tracto respiratorio y enfermedades de la infancia.

En una evaluación prospectiva de más de 19.000 nacidos vivos el síndrome de muerte subita del recién nacido ocurrió el doble de veces, en madres fumadoras comparado con los bebés de madres no fumadoras. No es claro si este efecto se inicia después del nacimiento o intrauterino. Experimentación en animales aporta evidencia de daño histológico del tronco cerebral, hallazgo que se correlaciona con la gliosis del sistema nervioso encontrado en víctimas del síndrome de muerte súbita del recién nacido.

Los hijos de madres que fuman durante el embarazo tienen un desarrollo neurológico e intelectual menos satisfactorio a la edad de 6. 5 años. También es mas común el síndrome de hiperactividad entre los 5 y 15 años.

Las investigaciones en animales apoyan la teoría de que alguno de estos efectos sobre el desarrollo asociados al habito de fumar de la embarazada ocurren "in utero", por interferencia con la ontogénesis de sistemas particulares de neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Los estudios ontogenéticos del patrón de desarrollo de los receptores colinérgicos en el cerebro de rata revelan una

marcada disminución de la adquisición de estos receptores en los fetos de madres fumadoras, ya que la nicotina es un agonista de los receptores de la acetilcolina, podría ser la mediadora de este efecto.

Existe asociación entre un número de enfermedades y el tabaquismo en el embarazo. Las enfermedades del tracto respiratorio bajo en la infancia, son significativamente más frecuentes en niños cuyas madres fumaban durante el embarazo e interrumpieron el hábito después del parto, lo que sugiere que fumar durante el embarazo puede causar daño congénito en el sistema respiratorio en desarrollo. Otro aspecto importante es que fumar durante el embarazo aumenta la incidencia de cáncer en la infancia. El mayor riesgo se observa para leucemia agudas no Hodgkin, linfoma y el tumor de Wilms

La realidad es que el cigarrillo continúa involucrando a una población de tamaño mucho mayor de la que consume otras drogas (cocaína, marihuana)

Un cigarrillo encendido genera más de 3600 compuestos conocidos, clasificables básicamente en 4 grupos: alcaloides (nicotina, cotinina, anabasina), gases (CO, CO₂, cianuro de hidrógeno), hidrocarburos, y metales (Cu, Cd, Ni, Hg). Hasta el presente se han demostrado efectos biológicos para muchos de ellos, incluyéndose la nicotina, cianatos, cadmio y monóxido de carbono. Hay evidencia de que muchos de estos compuestos son absorbidos en la circulación materna, resultando en niveles altos en el suero, saliva y tejidos.

Diseño de un Modelo Animal de Exposición Fetal de Nicotina

El tabaquismo durante el embarazo, produce tres grupos diferentes de efectos potenciales:

- 1) la acción de la nicotina sobre el feto, sea tanto sobre el desarrollo cerebral como el desarrollo general;
- 2) las acciones sobre la unidad materno - feto- placentaria, incluyendo los episodios de hipoxia-isquemia, y la exposición a otros productos tóxicos del humo (en particular CO y HCN), y
- 3) los epifenómenos de fumar, es decir comportamientos de riesgo, consumo de otras sustancias, control prenatal inadecuado, la baja condición socio-económica, y la anorexia .

Además de su función como mediadores de la comunicación intercelular en sistemas maduros, el rol de los neurotransmisores como factores tróficos en el sistema nervioso en desarrollo (moléculas capaces de iniciar y sostener el crecimiento y la diferenciación de sistemas neurales) ha ganado progresivo interés en los últimos años.

Dado que muchas drogas actúan imitando la acción de los neurotransmisores o modificando la actividad de los neurotransmisores endógenos, queda claro que la alteración inducida por drogas de las señales necesarias para el normal desarrollo del cerebro, pueden llevar a cambios moleculares, bioquímicos y estructurales que repercuten luego en la función y el comportamiento.

La unión de los neurotransmisores, o droga, a su receptor, resulta en la activación de una serie de reacciones bioquímicas dentro de la célula, que van desde la apertura o cierre de canales iónicos, a la movilización intracelular de calcio, y la activación de múltiples cascadas dependientes de proteínas quinasas, y finalmente a la regulación del fenotipo neuronal a través de cambios en la transcripción genética.

El desarrollo del SNC consiste en la ejecución orquestada de un complejo sistema de interacciones entre genes y el medio ambiente . El prolongado programa de desarrollo del SNC le confiere máxima vulnerabilidad. Las consecuencias de un insulto tóxico al SNC, por lo tanto se relaciona directamente con el tiempo de gestación en que ocurre tal exposición.

El papel único de los Neurotransmisores durante el desarrollo

Han pasado más de 30 años desde que Buznikov informó que una amplia variedad de neurotransmisores podía identificarse y encontrarse en concentraciones altas en embriones de erizo de mar (Buznikov et al, 1964, 1970). Desde entonces, numerosas investigaciones han caracterizado el aspecto transitorio de estas sustancias en organismos en desarrollo y en forma prominentemente durante la ontogenia del sistema nervioso de mamíferos. La expresión fenotípica de la capacidad para fabricar neurotransmisores o sus receptores es un aspecto común de células en desarrollo y ocurre también en células no neurales, de donde surge el concepto de que esos transmisores químicos juegan papeles fuera de la clásica comunicación sináptica (Lauder, 1985; Whitaker-Azmitia, 1991).

Uno de los primeros neurotransmisores sobre los que se demostró actividad trófica fue la serotonina, que estimula la formación de neuropilo, mielinización y sinaptogénesis en neuronas corticales en cultivo; mientras que los antagonistas específicos 5HT-R-2B alteran la migración de células de las crestas neurales. La estimulación selectiva de 5HT-R-1A inhibe la producción de neuritas, y la estimulación selectiva de los receptores DA-D2 estimula el crecimiento y arborización de neuritas en cultivo.

El desarrollo de circuitos cerebrales maduros tiene un control genético (extensión de procesos, sinaptogénesis) y un control local (migración de neuronas a lo largo de procesos gliales, eliminación de procesos), que en parte dependen de la actividad del circuito, apoyando el rol de los neurotransmisores como influencia regulatoria en el desarrollo normal.

La diferencia básica entre los sistemas en desarrollo y los que no lo están, es que en estos últimos, al accionar sobre una célula blanco se obtiene una respuesta a corto plazo, y si continúa la estimulación se producen ajustes compensatorios que contrarrestan la estimulación (desensibilización o regulación hacia abajo del receptor). Durante el desarrollo, sin embargo, la estimulación del receptor, en forma única, comunica un mensaje a los genes que controlan la diferenciación celular, cambiando el destino definitivo de la célula, de manera que se producen cambios permanentes en el destino de la misma . Ya que este tipo de cambio no es característico del sistema nervioso maduro, es evidente que el estado ontogénico de las células blanco es crucial para determinar el resultado. Consecuentemente, el mismo neurotransmisor o receptor puede estar involucrado en la replicación de la célula, en la finalización de la misma e iniciación de la diferenciación, en el

crecimiento, en la muerte (apoptosis), o en la determinación de la capacidad de la célula para responder a una futura estimulación (aprendizaje celular).

El caso de la exposición fetal a nicotina ocupa así dos aspectos diferentes. El primero, la nicotina estimula una población específica de sitios blanco colinérgicos, los receptores nicotínicos, pudiendo así recapitular muchos de los papeles de la acetilcolina como un factor neurotrófico. Sin embargo, la nicotina es una droga de abuso y por lo tanto se pueden esperar niveles de exposición fetal más allá de los experimentados en el curso del desarrollo normal, e igualmente importante, involucrará una exposición fuera del contexto ontogéneo apropiado.

Usando el modelo de infusión de nicotina, se realizaron un número de estudios para demostrar conclusivamente que la nicotina, sin la participación de otros factores confundentes ocasiona reabsorciones fetales y daño en las células cerebrales de la descendencia. Un indicador clave de daño celular, la actividad de ornitina decarboxilasa, se eleva en el período postnatal a lo largo de la neurogénesis y la sinaptogénesis.

Coincidentemente con la activación de marcadores de daño celular, aparecen déficits en el contenido regional de ADN; debido a que cada célula cerebral tiene un núcleo, reducciones en el contenido de ADN indican un número disminuido de células. Aunque los déficits de células sean evidente en el período postparto inmediato, un aspecto inusitado de los efectos de la nicotina es que ese número de células continúa declinando en un período de dos semanas postparto, tiempo después de finalizada la exposición a la nicotina. Esto sugiere que la nicotina inicia un cambio en el programa de desarrollo de la célula, conduciendo finalmente a la pérdida de la misma célula. Recientemente algunos autores encontraron que el protooncogen, c-fos, está constitutivamente activado en ciertas regiones del cerebro postnatal después de la exposición prenatal a nicotina (DIAPO). La sobreexpresión constitutiva del c-fos, aún en una célula por otra parte saludable, lleva a la apoptosis, un efecto que se diferencia bien de la activación a corto plazo que se acompaña de un aumento del metabolismo de la célula. Es por lo tanto probable que la apoptosis contribuya a la pérdida de células cerebrales ocasionada por la exposición fetal a nicotina. Debe remarcar que el contenido de ADN eventualmente se recupera en algunas regiones del cerebro, pero el período de recuperación ocupa una ventana de tiempo después de la finalización de la neurogénesis, período en el que se produce la gliogénesis, sugiriendo que las neuronas han sido reemplazadas con glia, un patrón típico de compuestos neurotóxicos. Por lo tanto, el daño ocasionado por la exposición fetal a nicotina es probablemente irreversible.

Es importante remarcar que regímenes de nicotina que no menoscaban el crecimiento, regulan hacia arriba los receptores nicotínicos en el cerebro fetal, un hallazgo que explica por qué los efectos neuronales tienen un umbral más bajo.

En el desarrollo fetal, uno de los aspectos más destacados es la replicación celular, que generalmente cesa a medida que la célula se diferencia, sucesos que son controlados en parte por estimulación inducida por neurotransmisores. La exposición fetal a nicotina resulta en la obtención prematura de las funciones tróficas naturales de la acetilcolina sobre sus células blanco, específicamente la interrupción de la replicación y la estimulación de la diferenciación. Dentro de 30 minutos de una exposición a una dosis única de nicotina, y persistiendo por varias horas, la síntesis de ADN se inhibe en el feto y neonato en ciertas regiones del cerebro, con un orden de magnitud que se corresponde a la concentración de receptores nicotínicos en cada área, tronco encefálico > cerebro anterior > cerebelo.

Los efectos se restringen a la síntesis de macromoléculas asociadas con la replicación de la célula, ya que no hay cambios comparables en la síntesis de proteínas, que es un evento común a ambos tipos de células: en mitosis y postmitóticas. Siguiendo el mismo esquema, otras manipulaciones que modifiquen la actividad colinérgica en el feto, pueden producir fallas similares (Bell y Lundberg, 1985; Bell y Slotkin, 1985; Bell et al, 1986a,b).

Estos hallazgos demuestran así, un fundamento de cómo bajas dosis de nicotina pueden alterar el desarrollo cerebral, específicamente a través de la estimulación prematura de un proceso mediado por receptor, que normalmente controla el momento en que la célula se replica y diferencia. Por lo tanto, hay pocas dudas de que la nicotina es un potente neuroteratógeno cuyas acciones explican en gran medida los efectos adversos del tabaquismo durante el embarazo sobre el comportamiento y desempeño neurológico. La conclusión es ineludible, de que el tabaquismo por sí mismo, y no los epifenómenos subordinados del mismo, son responsables de decenas de miles de muertes perinatales y de un número importante de niños cuyas debilidades pueden oscilar desde un daño cerebral importante hasta fallos cognitivos sutiles.

La pérdida de células no fundamenta por sí mismo la existencia de anomalías neuro conductuales, para lo que se requiere que las alteraciones finalmente conduzcan a una disfunción sináptica. Dado que la nicotina actúa sobre un subconjunto específico de receptores colinérgicos, el punto de partida más obvio está en examinar los efectos sobre la función sináptica colinérgica.

Distintos autores han encontrado que la exposición fetal a nicotina regulan hacia arriba los receptores nicotínicos en el cerebro, con efectos que persisten en el período neonatal temprano. Durante esta fase, las respuestas tróficas colinérgicas de las células blanco, son consecuentemente suprarsensitivas, un efecto que continúa durante la sinaptogénesis temprana, cuando el flujo colinérgico programa sucesos de desarrollo estructural y funcional. Esto brinda un mecanismo que subyace a la pérdida de células, así como también a las anomalías sinápticas.

Además de la reactividad cambiante a la estimulación colinérgica, la exposición fetal a nicotina altera la ontogenia del tono colinérgico valorado a través de la actividad de la colina acetiltransferasa y por la captación de colina de alta afinidad. Estos dos biomarcadores miden propiedades diferentes de las neuronas colinérgicas. La colina acetiltransferasa es un componente constitutivo del terminal nervioso, pero su actividad no limitante en la síntesis del neurotransmisor. En el contraste, el transportador de colina presináptico de alta afinidad responde directamente al nivel de estimulación neuronal. Con este método algunos autores encontraron que el tono colinérgico no se desarrolla monotonamente desde la depresión a la actividad elevada, sino que hay un pico de actividad centrada alrededor del día postnatal 10 en el cerebro anterior. En animales expuestos a la nicotina prenatalmente, este pico de actividad se encuentra disminuido. En forma similar, en la hipocampo, la exposición prenatal a la nicotina genera deficiencias duraderas en la expresión del transportador de

colina. Estas fallas presinápticas se complementan con disminuciones en los mecanismos colinoceptivos postsinápticos. Es así evidente que las fallas subyacentes en la función sináptica, pueden identificarse fácilmente y dar cuentas de las alteraciones del comportamiento observadas tras la exposición fetal a nicotina.

Los receptores colinérgicos nicotínicos están íntimamente involucrados en la regulación de la función catecolaminérgica en el CNS, por lo que tan no es inopinado que la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica se vean también adversamente afectadas por la exposición fetal a nicotina. Ciertos autores encontraron hipoactividad en proyecciones noradrenérgicas y dopaminérgicas y aunque existió una recuperación evidente a las tres semanas de edad, hubo un déficit persistente.

Se han identificado un sinfín de fallas en los mecanismos de señalización postsinápticos provocados por la exposición prenatal a nicotina, los cuales probablemente contribuyan a los resultados adversos del comportamiento. Estos incluyen:

- 1) regulación hacia arriba duradera de la expresión de la adenil ciclasa, que conduce a una sensibilización heteróloga de algunas poblaciones de células a una amplia variedad de estímulos nerviosos, hormonales y tróficos;
- 2) desacoplamiento específico de mecanismos ligados a las G-protein que vinculan receptores muscarínicos y b-adrenergico con a sucesos celulares corriente abajo;
- 3) alteraciones en la ontogenia de los patrones de receptores colinérgicos y catecolaminérgicos

La disrupción provocada por la nicotina puede ocupar así diferentes planos, oscilando desde la pérdida completa de la célula a alteraciones específicas en la actividad nerviosa, a un programación inadecuada de las señales moleculares.

Targeting durante el desarrollo de los receptores nicotínicos colinérgicos

Haciendo un intento de clasificar las variables del tabaquismo materno que contribuyen a los resultados perinatales adversos, un mecanismo mediado por receptor resulta un aspecto esencial para comprender la acción de la nicotina. Para la mayoría de las fetotoxinas, la maduración cerebral se mantiene a toda costa respecto de otros procesos ontogenéticos ("conservación encefálica"). Por lo tanto, el bajo peso al nacimiento se considera comúnmente como un predictor adecuado de daño neurológico potencial.

Sin embargo, las dosis de nicotina que simulan los niveles plasmático encontrados en fumadoras moderadas y que no ocasionan retraso de crecimiento, son no obstante totalmente capaces de alterar el desarrollo cerebral, como se observó por marcadores de pérdida y daño de celular, o de disfunción sináptica. Los estudios de comportamiento confirman que la teratogenesis neuroconductual provocado por la nicotina ocurre a dosis que no alteran el crecimiento.

Hay dos de corolarios a estos encontrando:

- 1) El primero, el marcador estándar de peso al nacimiento es inadecuado para predecir la presencia o la ausencia de daño cerebral por nicotina, y
- 2) segundo, un proceso sumamente sensible debe marcar la vulnerabilidad exquisita del cerebro en desarrollo a la nicotina. Este mecanismo es, obviamente, la existencia de receptores específicos para la nicotina que responden farmacológicamente a concentraciones de la droga que no son por otra parte fetotóxicas. Algunos trabajos ha demostrado que estos receptores son tónicamente estimulados por la exposición fetal a nicotina como se evidenciada por la regulación hacia arriba de los receptores.

La etapas de desarrollo neural obligado desde la etapa embrionaria hasta la adulta, tienen inicialmente una dependencia importante de la expresión de programas regulados genéticamente, posteriormente el ambiente físico químico y social, jugaría un rol primordial en el modelaje de circuitos neurales. También desarrollo de circuitos cerebrales maduros tiene un control genético (extensión de procesos, sinaptogénesis) y un control local (migración de neuronas a lo largo de procesos gliales, eliminación de procesos), que en parte dependen de la actividad del circuito, apoyando el rol de los neurotransmisores como influencia regulatoria en el desarrollo normal.

Neuropatológicamente se distinguen dos categorías amplias de trastornos: 1) aquellos que ocurren en la primera mitad de la gestación y que afectan fundamentalmente la citogénesis y la migración celular; y 2) aquellos que ocurren durante la segunda mitad que afectan básicamente el crecimiento y la diferenciación.

Durante la fase de organización en la segunda mitad de la gestación, eventos progresivos (maduración neuronal, crecimiento axonal y extensión de procesos neuronales, sinaptogénesis) y eventos regresivos (muerte celular programada, pruning de axones y dendritas) le dan forma a la maduración de los circuitos cerebrales.

La mujer que consume cualquier tipo de tóxico durante la gestación, puede de esta manera, perturbar el establecimiento de los circuitos neuronales y la comunicación entre neuronas durante períodos críticos del desarrollo, llevando a una malformación molecular y/o funcional. En estos casos se impide que se que el cerebro fetal siga los patrones normales de estructura y función.

Uno de los primeros problemas conceptuales en teratología es la imprecisión terminológica. Se ha denominado teratogénesis a la evidencia de disgenesia de los diferentes órganos, manifestada como malformaciones estructurales; y teratógenos a los agentes capaces de provocarlas. Sin embargo cuando se discute acerca de este tema no se incluyen una serie de efectos adversos embriofetales (aborto, retardo de crecimiento, inestabilidad térmica, síndromes de abstinencia, pigmentación, íleo meconial, aplasia medular, retraso madurativo, anomalías conductuales).

Otro de los aspectos problemáticos es que la metodología tradicional de evaluación del riesgo se ha basado en gran medida en la identificación de efectos adversos observables groseramente que tienden a ser cuantales en naturaleza: el feto está vivo o muerto, sus estructura es normal o anormal. Sin embargo los mecanismos moleculares que producen las anomalías son posiblemente continuos en su naturaleza. Es también posible que a medida que entendamos más de los mecanismos moleculares de las anomalías groseras, aprendemos que las mismas perturbaciones moleculares producen

anomalías menos severas que hoy en día no son consideradas adversas (por ej. variedades anatómicas). Si este fuera el caso bien valdría la pena incluir estas anomalías en la evaluación del riesgo.

Las investigaciones centradas en el SNC demostraron muchas veces que durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano, la exposición a agentes químicos o físicos inducía cambios fisiológicos de largo plazo de tipo reversible o permanente, detectables generalmente en los patrones de conducta del individuo afectado. Las noxas responsables fueron denominadas "neuroteratógenos".

Un hito en la caracterización de alteraciones de conducta en la descendencia por consumo materno de neurotoxinas ha sido la caracterización del síndrome fetal por alcohol.

Hacia fines de los 80'ya se disponía de firmes fundamentos explicativos: existen períodos críticos de plasticidad, tanto durante el período prenatal como el postnatal temprano, donde el SNC presenta particular vulnerabilidad a la exposición farmacológica, lo cual resulta en la modificación (parcial o totalmente irreversible) de los patrones de funcionamiento y conducta de los individuos afectados.

Distintas regiones del SNC humano posee una maduración cronológica heterogénea. Las neuronas del área rombencefálica (bulbo, protuberancia) se originan y diferencian ampliamente en etapa prenatal. El cerebelo posee una tasa de mitosis significativa durante el período neonatal temprano. Las neuronas corticales por su parte, aparecen durante toda la gestación, pero las distintas especializaciones corticales tienen una alta capacidad de reestructuración aún durante la vida adulta.

Desde una perspectiva metodológica la teratogenicidad de las drogas de abuso puede estudiarse en cinco niveles.

En el nivel cognitivo comportamental, los diferentes estudios establecen cuales son los déficits específicos cognitivos, afectivos, y de comportamiento en un niño expuesto a determinadas drogas.

La investigación a nivel de sistemas busca detectar alteraciones en circuitos neuronales específicos, de los que se cree depende el déficit observado en el nivel previo.

La determinación de la ventana de vulnerabilidad a determinados insultos, permite entender la acción de los tóxicos a nivel del desarrollo. Finalmente la identificación de los mecanismos de acción e injuria, brinda una comprensión a nivel farmacológico - fisiológico.

Los estudios utilizan comunmente una metodología de "arriba-abajo" donde se definen las consecuencias fenotípicas de una exposición a nivel cognitivo-conductual, e idealmente a nivel de sistemas, con el objetivo de definir los niveles del desarrollo y farmacológico - fisiológico a los cuáles la droga ejerce su acción.

Existe un creciente cuerpo de evidencias que apoyan un mecanismo de acción común de las drogas de abuso, que se centra en la activación de vías neurales específicas que se proyectan desde el puente y el cerebro medio hacia las partes más rostrales del cerebro anterior, incluyendo la amígdala, la corteza medial prefrontal la corteza cingulada anterior, el pálido ventral, y algunas subdivisiones del estriado, en particular el Nucleo Accumbens

El núcleo accumbens parece integrar el proceso motivacional en respuesta conductual o motora, y procesar información sobre los atributos de recompensa primaria asociados con el input proveniente de la amígdala y el área tegmentaria ventral.

El circuito estaría formado por neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (ATV) que proyectan al núcleo accumbens (AN), también proyectan neuronas serotoninérgicas del rafé medio y dorsal y noradrenérgicas del locus ceruleus. Las neuronas DA del ATV reciben inervación gabaérgica intrínseca a partir de interneuronas y extrínseca a partir de proyecciones el pálido ventral y del AN, formando un asa de feedback negativo. Las interneuronas del ATV reciben proyecciones encefalinérgicas inhibitorias, que liberarían la actividad del ATV.

Además el AN recibe proyecciones excitatoria glutaminérgicas a partir de estructuras corticales (corteza cingulada anterior, corteza prefrontal medial) y de estructuras subcorticales (amígdala, tálamo). El AN proyecta fibras gabaérgicas inhibitorias al pálido ventral y sustancia nigra, brindando la base para la implementación de una conducta motora subsecuente a un proceso de motivación.

Se ha demostrado que la concentración de MAO, está reducida en un 30 a 40 % en cerebros de fumadoras, comparadas con nofumadoras. Esta reducción de la MAO cerebral pudiera resultar en un aumento en los niveles de dopamina, los cuales pudieran estar asociados con efectos de reforzamiento del consumo de drogas de abuso.

Aunque es cierto que diferentes neurotransmisores están involucrados en los circuitos neurales responsables de la "recompensa", también es cierto, que para cada neurotransmisor, existen una variedad de señales transductoras, segundos mensajeros, sistemas que operan a nivel celular.

Experimentos de comportamiento en animales y humanos usando drogas de abuso, han mostrado que en esta zonas del SNC se aloja lo que el cerebro interpreta como recompensa . La activación de estas estructuras simultáneamente con estados afectivos, cognitivos o de conducta, aumentan la posibilidad de repetición de estos pensamientos, afectos, o comportamientos. En este sentido, este circuito puede verse como el centro de la "significancia" del cerebro estableciendo que una determinada experiencia es "beneficiosa" trasladando tal motivación en acción.

La nicotina como factor de riesgo en la mortalidad Perinatal y por SIDS

La estimulación de los receptores nicotínicos fetales tiene consecuencias para el desarrollo que se extienden más allá del sistema nervioso central. Los ganglios autonómicos y la médula suprarrenal también contienen receptores nicotínicos; en estas células la despolarización inducida por la unión de la nicotina a su receptor juega el mismo papel en la división

celular y la diferenciación

Una de las teorías propuestas para explicar el SIDS ha sido la alteración del control cardiovascular y/o respiratorio por parte del neonato, siendo la muerte precipitada por un episodio agudo de hipoxia, sea por obstrucción de la vía aérea o por una apnea del sueño de duración excesiva

Durante los períodos de hipoxia se ponen en marcha mecanismos fisiológicos que tienen a compensar la situación. Desde el punto de vista del mantenimiento de la función cardíaca, la supervivencia durante los episodios de hipoxia fetal o neonatal recae en una serie única de mecanismos que giran en torno a la secreción autónoma de catecolaminas, de la presencia de poblaciones de receptores adrenérgicos atípicos en el miocardio, y de la presencia de isoformas de miosina que se adaptan a la contracción con bajo nivel de oxígeno.

Por lo tanto es de importancia crítica que los animales expuestos prenatalmente a la nicotina muestren una completa disrupción de la respuesta secretoria autónoma de la médula adrenal, concomitantemente con una reducción de los receptores adrenérgicos en el miocardio y una respuesta cardíaca reducida a la estimulación adrenérgica. Ante un ambiente hipóxico, las ratas normales pueden segregar aproximadamente 40% del contenido de catecolaminas de la suprarrenal, mientras las ratas expuestas a nicotina durante la etapa prenatal no segregan prácticamente nada.

Las consecuencias de la regulación cardíaca pueden verse inmediatamente: las ratas de control muestran una ligera cardioaceleración durante la hipoxia, seguida por una declinación leve de la frecuencia cardíaca; con el tratamiento prenatal con nicotina, la frecuencia cardíaca declina inmediata y rápidamente en un ambiente con bajo tenor. Consecuentemente, el grupo expuesto a la nicotina experimenta un aumento de la mortalidad durante un período de hipoxia prolongado.

La ausencia de una respuesta adrenomedular adecuada a la hipoxia, probablemente sea la deficiencia más importante en la función autonómica después de la exposición a nicotina. El corazón fetal y neonatal no posee las conexiones nerviosas totalmente competentes, siendo así dependientes de las catecolaminas circulantes. La pérdida de respuesta suprarrenal no representa una incapacidad para liberar catecolaminas en general, ya que la depolarización directa provoca secreción en ambos grupos control y expuestos a nicotina.

Es necesario comprender como funciona la suprarrenal inmadura a fin de explicar por qué la exposición prenatal a la nicotina altera su capacidad de respuesta. Como se ve en la Fig. 12, la suprarrenal inmadura no está funcionalmente inervada, pero no obstante responde a estímulos específicos, notablemente a la hipoxia, con una respuesta que excede por lejos las capacidades secretorias de la médula adrenal del adulto. Este mecanismo directo de liberación de catecolaminas desaparece a medida que se diferencian las células cromafines, desencadenada normalmente por el desarrollo de la función del nervio esplácnico y la consiguiente depolarización de las células inducida por los receptores nicotínicos colinérgicos. En el curso normal de desarrollo, por lo tanto, el organismo se protege de la hipoxia porque la respuesta secretoria puede ocurrir gracias a un mecanismo directo de respuesta antes de la iniciación de la inervación, y esta capacidad no se pierde hasta que el control reflejo asuma la dirección.

Con la introducción de la nicotina en el ambiente fetal, las células reciben estimulación colinérgica provocada por la droga, provocando por adelantado el desarrollo del control autonómico reflejo de la secreción suprarrenal. La estimulación provoca la diferenciación de las células cromafines, de forma tal que el mecanismo secretorio directo se pierde prematuramente, abriendo una ventana de vulnerabilidad en el que no hay protección contra la hipoxia. Así, el mismo mecanismo mediado por receptor que impacta sobre sitios específicos del SNC, también participa en el origen de las alteraciones en la periferia que comprometen la capacidad de adaptación fisiológica.

Estos estudios, proveen la primera demostración de los mecanismos que subyacen a la asociación epidemiológica entre el hábito materno de fumar y la morbilidad y mortalidad perinatal. En vista del papel que adaptaciones fisiológicas similares se requieren para sobrevivir a la hipoxia durante el primer año de vida postnatal, estos mecanismos también estarían involucrados en la relación entre el hábito de fumar y SIDS.

Dado que el 25% de las mujeres fuma durante el embarazo, las consecuencias sutiles de la teratogénesis neuro comportamental pueden tener repercusiones muy importantes a nivel de la población.

La exposición a la nicotina es probablemente el insulto químico prenatal más importante, que no ha disminuido a pesar de décadas de intervención educativas y médicas. Es probable que en países del Tercer Mundo llegue a ser un problema de importancia aún mayor, con la desaparición de las prohibiciones sociales sobre el hábito de fumar en las mujeres, y por otro lado con el aliento que las corporaciones y/o gobiernos hacen sobre el hábito de fumar.

El fumar durante el embarazo es la mayor causa prevenible de morbimortalidad perinatal. Los mayores esfuerzos deben dirigirse para que la lucha contra el tabaquismo sea parte integral de una moderna atención perinatal e introducir el tema en la agenda de los decisores en políticas de salud.