

Capítulo XI

Farmacología de la nicotina y sus efectos en sistema nervioso central*

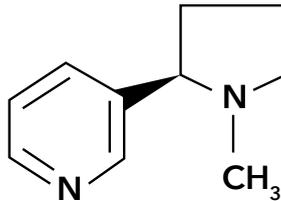
Patricia Vieyra Reyes¹
Clementina Jiménez Garcés¹
Margarita Hernández González¹
Leobardo Manuel Gómez Oliván² *

1. Antecedentes y Aportaciones

1.1 Farmacología de nicotina

La nicotina es una amina terciaria compuesta por una piridina y un anillo de pirrolidina (Figura 1).

Figura 1. Estructura de la Nicotina.



Cuando el tabaco es fumado la nicotina es absorbida rápidamente, aunque la cantidad absorbida depende del volumen e intensidad de succión, la dilución con el aire y la profundidad de la inhalación. Después de la primer bocanada o succión, se alcanzan altos niveles de nicotina en el cerebro en 10 o 20 segundos, mas rápido que con administración intravenosa (Benowitz, 2009). Las concentraciones de nicotina en la sangre arterial, después de fumar un cigarro, son usualmente entre 20 y 60 ng/ml y las concentraciones después de la primer bocanada son 7 ng/ml (Lunell *et al.*, 2000).

La absorción de nicotina a través de las membranas biológicas depende del pH. La absorción es rápida en pulmones, presumiblemente por la amplia área que presentan los alveolos y el pH pulmonar (7.4). Cerca de 1 mg (0.3 - 2 mg) de nicotina es absorbido al momento de fumar un cigarrillo (Gori y Lynch, 1985; Lee *et al.*, 2004).

Las terapias de reemplazo de nicotina (TRN) tales como la goma de mascar, parches transdermales, spray nasal y tabletas sublinguales tienen pH alcalino para facilitar la absorción de nicotina a través de las membranas biológicas sin embargo, la absorción es baja e incrementa los niveles de nicotina más gradualmente que con el fumar.

Posterior a su absorción, la nicotina entra en el torrente sanguíneo donde a un pH de 7.4 el 69% es ionizada, el 31% es desionizada y el 5% se une a proteínas plasmáticas (Benowitz *et al.*, 1982). Evidencias provenientes de estudios animales muestran que los tejidos con mayor afinidad para la nicotina son el riñón, hígado, pulmón, cerebro y corazón, en este orden; el músculo esquelético tiene moderada afinidad para la nicotina y el tejido adiposo tiene la más baja afinidad (Benowitz, 1990). No obstante, basados en muestras de autopsias de fumadores, la nicotina tiene mayor afinidad por el hígado, seguida por riñón, bazo y pulmones y la más baja afinidad es por el tejido adiposo (Urakawa *et al.*, 1994) denotando que la afinidad depende de la vía de administración.

Con la administración transdermal de nicotina, las concentraciones de esta sustancia en jugo gástrico son 60 veces más altas que en plasma; pero en saliva son 11 veces más altas que en plasma. Más aún, debemos tomar en cuenta que con la administración de nicotina, al fumar, las concentraciones en jugo gástrico son 53 veces más altas que en plasma y 87 veces más altas en saliva. (Lindell *et al.*, 1996). La nicotina tiene un bajo volumen de absorción en estomago porque es ionizada en el jugo gástrico pero es mejor absorbida en intestino delgado porque tiene un pH más alcalino y posee una gran superficie de absorción. La nicotina también se acumula en la leche materna, además de que cruza la barrera placentaria fácilmente y existe evidencia de acumulación de nicotina en suero fetal y líquido amniótico, en concentraciones mayores que en el suero materno (Dempsey y Benowitz, 2001).

1.2. Metabolismo de nicotina

Los niveles más altos de nicotina en sangre se alcanzan al terminar de fumar un cigarrillo y declinan rápidamente en los siguientes 20 minutos por la amplia distribución en los tejidos corporales. El volumen de distribución en humanos es 2.6 veces el peso corporal (Rose *et al.*, 1999).

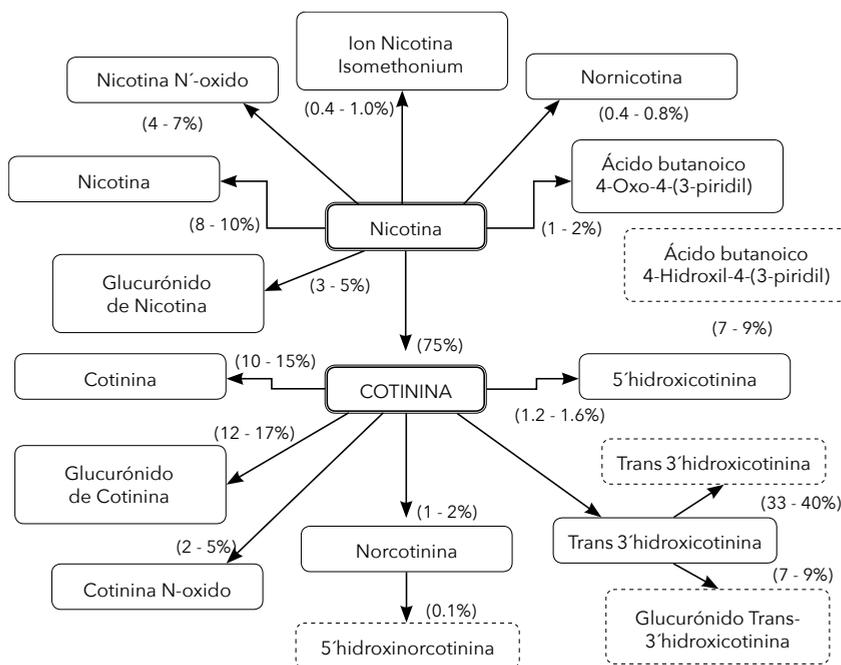
La nicotina es metabolizada por el hígado y se han identificado al menos seis metabolitos primarios, siendo cuantitativamente el más importante la cotinina. Otros metabolitos primarios son la nicotina-N'-óxido y el glucurónido de nicotina. Los metabolitos de cotinina son los siguientes: glucurónido de cotinina, *trans*-3'-hidroxicotinina y glucurónido *trans*-3'-hidroxicotinina (figura 2).

Nicotina y cotinina forman glucurónidos *N*-cuaternarios, mientras que *trans*-3'-hidroxicotinina forma principalmente *O*-glucurónido.

La exposición crónica a nicotina puede aumentar 15 veces los niveles plasmáticos de cotinina, mientras que los niveles plasmáticos de *trans*-3'-hidroxicotinina aumentan de tres a cinco veces más que los niveles de nicotina en plasma (Benowitz, 1990). Especies animales como ratones, perros, conejos y monos, metabolizan la nicotina de la misma manera que los humanos; por el contrario, las ratas y cuyos metabolizan tanto nicotina-N'-óxido como cotinina y 3'-hidroxicotinina (debido a diferencias en el citocromo P450 predominante (CYP); enzima enzimas presentes en estas especies), por tal motivo, no son los modelos animales óptimos para investigar el metabolismo humano de la nicotina.

La nicotina es rápidamente metabolizada por el hígado y se excreta alrededor del 5% sin cambios por el riñón. La vida media ($t_{1/2}$) de la nicotina es de 2 h en seres humanos. Con el consumo regular de tabaco, los niveles de nicotina en sangre se pueden mantener por 8 horas, incluso después de un periodo de abstinencia durante la noche, importantes niveles de nicotina están presentes en la sangre de un fumador por la mañana, por lo general 4-5 ng/ml⁻¹ (0.03 μM). Cuando se estudió la eliminación de nicotina en fumadores crónicos, se detectaron niveles constantes durante 20 h; esto probablemente refleja la liberación lenta de nicotina proveniente de sitios de unión en tejido profundo (Benowitz, 1990; Benowitz y Jacob, 2001).

Figura 2. Nicotina y principales metabolitos.



La nicotina se excreta vía renal por filtración glomerular y tubular con reabsorción variable, dependiendo del pH de la orina. En orina ácida, la nicotina se ioniza y la reabsorción tubular se minimiza; en orina alcalina, una mayor cantidad de nicotina se desioniza, seguida por la reabsorción tubular. La excreción de cotinina está poco influida por el pH urinario debido a que es más básica y además, es dependiente de la tasa de flujo urinario (Benowitz y Jacob, 2001). Un estudio demostró, por medio de nicotina marcada radiactivamente, que al menos el 1% de la nicotina consumida se excreta en heces (Armitage *et al.*, 1975). Se han observado también mayores cantidades de nicotina que de cotinina en sudor de fumadores; sin embargo, las cantidades no se han contabilizado (Kintz *et al.*, 1998).

Se especula que el continuo consumo de cigarro adicionalmente al uso de terapias de reemplazo (parches transdérmicos, aerosol, goma de mascar) puede provocar una sobredosis, que se manifiesta por la presencia de náuseas, vómitos y el posible fallecimiento; incluso, no existe evidencia de efectos tóxicos serios cuando se combina cualquier terapia de reemplazo o varias terapias juntas (p. ej. uso de múltiples parches) (Benowitz, 1988).

1.2.1. Metabolismo de nicotina y función de enzimas citocromo P450

La enzima CYP2A6 del hígado es la principal responsable del metabolismo humano de nicotina a cotinina y del metabolismo de cotinina a 3'-hidroxicotinina (Matta *et al.*, 2007). CYP2B6 también pueden contribuir al metabolismo de nicotina. La N-oxidación es mediada por la flavoproteína FMO3. La glucuronidación de nicotina y cotinina parecen estar mediados por UGT1A9, 1A4 y 2B7.

Una serie de polimorfismos genéticos en CYP2A6 se han asociado con alteración del metabolismo de la nicotina en humanos. Estos polimorfismos se asocian con ausencia de actividad de CYP2A6 e incluyen la supresión de CYP2A6 * 4, CYP2A6 * 2 y CYP2A6 * 5; y la reducida actividad de los alelos CYP2A6 * 6 * 7 * 9, * 10, * 11 y * 12 (Matta *et al.*, 2007). Por el contrario, un polimorfismo duplicado (CYP * 1 × 2) se ha asociado con el rápido metabolismo de nicotina en seres humanos. Polimorfismos en CYP2B6 también han sido identificados, pero su impacto sobre el metabolismo de nicotina no ha sido determinado (Matta *et al.*, 2007). Los polimorfismos identificados de FMO3 dan lugar a menor oxidación de la nicotina, mientras que ciertos polimorfismos de CYP2A6 se asocian con el metabolismo más lento o más rápido de nicotina; la mayoría de estos son relativamente poco comunes en la población general. Incluso entre las personas sin polimorfismos identificados, existe una amplia variabilidad en la tasa de metabolismo de nicotina (Swan *et al.*, 2005). Esto puede deberse a nuevas variantes genéticas no identificadas como inductores o supresores. Para más detalles relacionados con el citocromo P450, la nicotina y el tabaquismo consultar (Malaiyandi *et al.*, 2005).

1.2.2. Tasa de metabolismo de nicotina

La tasa de metabolismo de nicotina se determina midiendo los niveles en sangre a intervalos de tiempo específicos después de la administración de dosis conocidas de nicotina. El aclaramiento total de la nicotina (es decir, la cantidad de sangre que se ha liberado de la droga por intervalo de tiempo) se obtiene en un promedio de 1.200 ml/min⁻¹ en humanos, aunque el tabaquismo crónico afecta este parámetro. El aclaramiento no renal o metabólico representa alrededor del 70% del flujo sanguíneo hepático (Hukkanen *et al.* 2005). Como la mayoría de la nicotina se metaboliza en hígado, cerca del 70% de la sustancia se extrae de la sangre,

posterior a su paso por este órgano, independientemente de la vía de administración, ya sea oral o intravenosa. Sólo un 30% de la nicotina administrada por vía oral va directamente al torrente circulatorio, el otro 70% se metaboliza principalmente a cotinina antes de llegar al torrente sanguíneo (Matta *et al.*, 2007).

Al llevar a cabo investigaciones donde la nicotina se administra por vía oral o intraperitoneal (ya sea en humanos o modelos animales) se deben tomar en cuenta algunos datos, entre ellos: el metabolismo de primer paso, el efecto sobre la exposición de nicotina y los niveles resultantes de cotinina. En este sentido, los niveles de cotinina obtenidos al fumar o por vía intravenosa, son indicativos de una exposición substancialmente superior del cerebro y la circulación sistémica a nicotina en comparación con niveles de cotinina como resultado de administración oral o intraperitoneal (Benowitz y Jacob, 1990).

El metabolismo de los primates es comparable al de los humanos, pero otros animales metabolizan la nicotina más rápidamente (Seaton *et al.*, 1993). Por ejemplo, aunque el CYP2A5 de ratón es un homólogo del CYP2A6 humano, el CYP1B1 / 2 de la rata, es responsable del metabolismo de la nicotina y el CYP2A6 es inactivo (Hammond *et al.*, 1991). Como se indicó anteriormente, esto hace que la rata sea un modelo no propicio para investigaciones centradas en el metabolismo de la nicotina en humanos.

La $t_{1/2}$ de la nicotina plasmática en roedores es generalmente más corta que en los primates (45 min en la rata y 6-7 min en el ratón, frente a 2 h en los seres humanos y los primates no humanos), haciendo necesario el uso de dosis diarias más elevadas de nicotina en modelos de roedores para alcanzar las concentraciones de nicotina en sangre similares a los observados en los fumadores. También hay diferencias significativas en la tasa del metabolismo, incluso dentro de cada especie. Debido a la variabilidad metabólica de la nicotina en animales de experimentación, los autores aconsejan a los investigadores medir las concentraciones de nicotina en sangre durante la dosificación en las diferentes especies animales y cepas.

1.2.3. Factores que afectan el metabolismo de nicotina

Edad, sexo, raza y estados patológicos afectan al metabolismo de la nicotina en humanos. El aclaramiento total de la nicotina es 23% más lento

en ancianos (edad, 65-76 años) en comparación con fumadores adultos jóvenes (edad, 22-43 años) (Matta *et al.*, 2007). Esto puede ser debido a la disminución del metabolismo mediado por CYP2A6; reducción del flujo sanguíneo hepático o disminución del aclaramiento renal. Las mujeres metabolizan nicotina y cotinina más rápidamente que los hombres, con 13 y 26% tasas mayores de aclaramiento, respectivamente (Benowitz *et al.*, 2009). En mujeres que toman anticonceptivos orales, las tasas de metabolismo de la nicotina y cotinina son 30 y 33% superiores, respectivamente, en comparación con aquellos que no lo hacen. Además, durante el embarazo, hay una marcada aceleración en el metabolismo de la nicotina, aumenta a un 60% y el de cotinina aumenta a un 140% en comparación con los niveles posparto (Dempsey *et al.*, 2002). Los niveles de nicotina y cotinina en el líquido amniótico se correlacionan con los de la sangre materna, con tasas promedio en líquido amniótico-plasma de 1.54 - 0.72, respectivamente (Matta *et al.*, 2007). También existe una alta correlación entre las concentraciones de nicotina en la leche materna y el suero, aunque en la leche materna la concentración de nicotina es 2.5 - 2.9 veces mayor, debido a que la leche es más ácida (pH 6.8 a 7.0) que el suero (pH 7,4) (2007). También debemos tomar en cuenta que la leche materna y la placenta poseen un alto contenido de lípidos, los cuales retienen tanto a nicotina como a cotinina.

Al tomar en cuenta etnias humanas, se encontró que los asiáticos metabolizan más lentamente la nicotina que los caucásicos, esto es en parte debido a la alta prevalencia de los alelos CYP2A6, asociados con la actividad enzimática reducida o nula (Benowitz *et al.*, 2002). No hay diferencias significativas en el metabolismo de la nicotina entre caucásicos y latinos sin embargo, los afroamericanos metabolizan la nicotina y cotinina más lentamente que los caucásicos (Benowitz, 1999). En los afroamericanos, tanto el aclaramiento total y no renal de cotinina son significativamente menores (por ejemplo, el aclaramiento es de 0.57 en comparación a 0.76 ml min⁻¹ kg⁻¹ en caucásicos), aunque la base genética para este efecto étnico no ha sido establecida. Esta diferencia en el metabolismo da como resultado mayores niveles de cotinina en afroamericanos que en caucásicos con consumos similares de nicotina.

La enfermedad renal crónica se asocia con reducido aclaramiento renal de nicotina y cotinina, así como una reducción del 50% en el aclaramiento metabólico de la nicotina que puede ser atribuible a la inhibición de la actividad de CYP2A6 o a la baja regulación de su expresión en el hí-

gado (Matta *et al.*, 2007). Aunque muchos trastornos hepáticos como la enfermedad hepática alcohólica y la hepatitis A se asocian con una disminución del metabolismo mediado por CYP2A6; la infección por fasciola hepática parasitaria lo induce (Satarug *et al.*, 1996). Algunos inductores enzimáticos conocidos, tales como los medicamentos anticonvulsivos, rifampicina y los anticonceptivos orales aceleran el metabolismo de la nicotina CYP2A6, la cual es inhibida por metoxsaleno y tranilcipromina. El primero retarda el metabolismo de la nicotina y afecta la conducta de fumar. Además, el fumar reduce la tasa de metabolismo de la nicotina, posiblemente a través de la baja regulación de CYP2A6; esta es una consideración importante cuando se comparan efectos de la nicotina entre los fumadores y no fumadores, así como en algunos modelos animales con exposición crónica aguda. Para encontrar mas información al respecto puede buscar a (Hukkanen *et al.*, 2005)

El estrés es un factor ambiental importante ya que influye en las respuestas a nicotina, sobre todo en modelos animales porque no sólo altera el metabolismo general, sino también la liberación de varios neurotransmisores (Takahashi *et al.*, 2000). Debido a esto, se debe disminuir el estrés antes de la exposición del sujeto a los procedimientos experimentales, por ejemplo, si se va a inyectar, adaptar al animal a las inyecciones, primero colocando solución salina y posteriormente la nicotina.

1.2.4. Metabolitos de nicotina y su función en sistema nervioso central

Poco se sabe sobre el metabolismo de nicotina en el cerebro humano. Estudios farmacocinéticos han determinado la cantidad de nicotina en el cerebro después de diferentes vías de administración en diversas especies animales (Plowchalk *et al.*, 1992). Es importante señalar que en los últimos estudios, los metabolitos de nicotina *N*-desmetilados como nornicotina y norcotinina no pudieron ser detectados por radiocromatografía porque la forma de nicotina utilizada contenía un radioligando en el grupo *N*-metilo.

Se han llevado a cabo diversos estudios para identificar y cuantificar nicotina, cotinina y metabolitos *N*-desmetilados en cerebro para determinar su localización después de la administración periférica aguda de nicotina [29-14C] en ratas (Ghosheh *et al.*, 1999). Estos estudios han demostrado que, además de la nicotina, la cotinina en productos de biotransformación, nor-

nicotina, norcotinina y dos metabolitos no identificados menores aparecen en el cerebro después de una sola dosis de nicotina. Las $t_{1/2}$ de nornicotina, cotinina, y norcotinina en cerebro fueron 6, 3, y 4 veces más altas, respectivamente, que la $t_{1/2}$ de 52 minutos determinada para nicotina (Ghosheh *et al.*, 1999). Esto demuestra que los productos de biotransformación tienen mayores tiempos de permanencia en cerebro que la nicotina.

La inhalación intermitente al fumar, genera picos de nicotina sobre los niveles plasmáticos constantes (Jacob *et al.*, 1992). Teniendo en cuenta la cronicidad de exposición a nicotina al fumar y el mayor tiempo de permanencia de sus productos de biotransformación en cerebro (Ghosheh *et al.*, 1999), existe la posibilidad de que tras la administración repetida de nicotina periférica, los metabolitos puedan acumularse en cerebro y alcanzar farmacológicamente concentraciones significativas. En este sentido, la cotinina y nornicotina tienen mayor actividad farmacológica en estudios conductuales y neuroquímicos (Ghosheh *et al.*, 2001; Matta *et al.*, 2007).

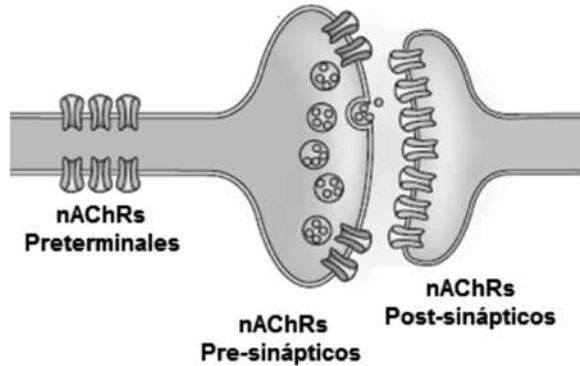
La administración continua de drogas ofrece condiciones de equilibrio entre los compartimentos central y periférico y elimina los picos y valles de los niveles circulantes en sangre por inyecciones intermitentes. Este método se ha utilizado en modelos animales de exposición a nicotina crónica y evita el estrés, así como los efectos potenciales de acondicionamiento debido a inyecciones repetidas (por ejemplo (Rowell y Li, 1997). Sin embargo, la infusión continua de nicotina difiere del patrón intermitente de suministro de nicotina al fumar (Benowitz *et al.*, 1994).

1.3. Receptores nicotínicos

Los receptores acetilcolina-nicotínicos (nAChRs), son receptores presinápticos en su mayoría, pero también los hay postsinápticos (Figura 3); son de tipo canal, de naturaleza catiónica (Na^+ o Ca^{++}) [38] y de conformación pentamérica, con al menos dos sitios de unión-ligando en la interfaz entre las subunidades (Vieyra-Reyes *et al.*, 2009).

Cuando la acetilcolina o la nicotina se unen a estos sitios, se produce un cambio estructural de las subunidades que lo forman y el canal se abre, lo que permite el flujo de iones y la liberación de neurotransmisores (Figura 4).

Figura 3. Localización de los receptores acetilcolina - nicotínicos (nAChRs). Los nAChRs son localizados en el soma, en terminales presinápticas y postsinápticas



Se ha notificado que la unión nicotina-receptor induce la liberación de dopamina, ácido γ -aminobutírico (GABA), glutamato, serotonina y péptidos opioides (Vieyra-Reyes *et al.*, 2009). Los genes que codifican para las diferentes subunidades que forman el receptor nicotínico se han identificado y clonado.

Se han caracterizado varias subunidades, entre las que encontramos: α 1- α 10 y β 1- β 9. Algunas de estas subunidades se expresan en el sistema nervioso central: α 2- α 7 y β 2- β 4 (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de subtipos de nAChRs en el cerebro

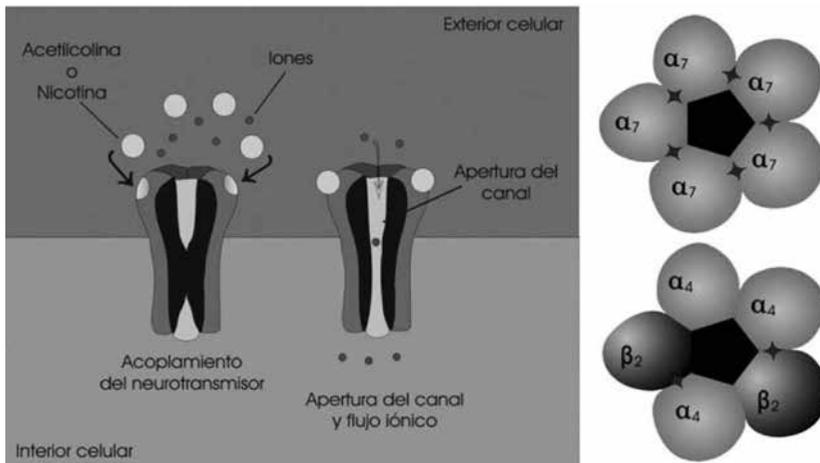
Área cerebral	Subunidades
Corteza cerebral	α 7, α 4 β 2
Hipocampo	α 7, α 4 β 2
Cuerpo Estriado	α 3 β 4, α 4 β 2, α 6 β 2, α 4 α 6
Núcleo del rafé dorsal	α 7, α 4 β 2
Hábenua	α 3 β 4
Locus coeruleus	α 3 β 4
Cerebelo	α 3 β 4
Núcleo accumbens	α 4 β 2, α 6 β 2
Núcleo interpeduncular	α 3 β 4

Continúa...

Área cerebral	Subunidades
Hipotálamo	$\alpha 7$
Septum	$\alpha 7$
Substancia negra	$\alpha 4\beta 2, \alpha 6\beta 2$
Tracto óptico	$\alpha 3\beta 4$

El ensamblaje de estas subunidades determina diferentes subtipos de receptores nicotínicos (heteropentámeros), que difieren en sus propiedades farmacológicas y biofísicas (Figura 4). Las subunidades $\alpha 1, \beta 1, \gamma, \delta$ y ϵ se consideran que representan el receptor muscular; $\alpha 2-\alpha 6$ y $\beta 2-\beta 4$ representan el receptor neuronal, y $\alpha 7-\alpha 10$ el receptor neuronal homopentamérico (figura 4). La activación del receptor $\alpha 4\beta 2$ se ha asociado a la presencia de depresión y conductas adictivas, como el consumo de tabaco. Los subtipos $\alpha 6$ y $\beta 3$ regulan la liberación de dopamina.

Figura 4. Esquema que representa un receptor nicotínico. El panel A muestra el mecanismo de acción del receptor nicotínico tipo canal ante el acoplamiento de nicotina o de acetilcolina. En el panel B se muestra un esquema de un receptor nicotínico homopentamérico ($\alpha 7$) con cinco sitios de unión para acetilcolina o nicotina. En el panel C se ilustra un receptor heteropentamérico ($\alpha 4\beta 2$) con dos sitios de unión. Las estrellas señalan los sitios de unión.



Sin embargo, las funciones de estos nAChR no se conocen del todo. Los nAChR no sólo existen en los cuerpos de las células neuronales y las dendritas, también están ubicados en los terminales del axón (figura 3) y es-

tán implicados en la modulación de la liberación de transmisión múltiple. La aplicación de nicotina en cuerpo estriado produce aumento en los niveles extracelulares de glutamato (Vieyra-Reyes *et al.*, 2008b). Se ha demostrado que la nicotina aumenta la liberación de dopamina estriatal en ratas *in vivo* y ha sido reportado que el canal de Ca_{2+} tipo N y los canales de sodio dependientes de voltaje están involucrados en la liberación de neurotransmisores tras la estimulación de nAChR (Matta *et al.*, 2007).

La liberación de dopamina inducida por nAChR, es inhibida por antagonistas de la subunidad $\alpha 3\beta 2$ pero no por antagonistas de $\alpha 3\beta 4$. Por otro lado, la liberación de dopamina por nicotina parece estar mediada *in vivo* por el sistema glutamatérgico ya que el ácido kinurenico es capaz de prevenir casi por completo el efecto de la nicotina sobre la liberación de ácido glutámico (Vieyra-Reyes *et al.*, 2008b).

Los antagonistas de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) pueden modular los efectos de nicotina en neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral (VTA) (Benowitz, 2009). En la proyección de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, la nicotina puede modular la liberación de glutamato y ejercer un efecto excitatorio indirecto sobre estas neuronas. Por lo menos una parte de los efectos nicotínicos en el sistema dopaminérgico mesolímbico son similares a los observados en estriado.

1.4. Sistema Límbico

El termino límbico proviene del latin *limbus* que significa borde o frontera, y fue empleado por primera vez por Pierre Paul Broca en 1878 para referirse a la estructura cortical que forma un borde, el cual incluye el cíngulado y el giro parahipocampal. Para 1937 es propuesto por el fisiólogo James Papez, como un circuito neuronal que controla la experiencia emocional o sentimientos subjetivos y la conducta; este modelo anatómico es referido como el circuito de Papez. Para mayores detalles consultar (Rajmohan y Mohandas, 2007).

1.4.1. Estructuras y funciones del Sistema Límbico

Las estructuras principales que conforman el sistema límbico se dividen en regiones corticales (giro parahipocampal, giro cíngulado, corteza prefrontal, corteza orbitofrontal) y regiones subcorticales (hipocampo, amíg-

dala, núcleo septal, núcleo *accumbens*, estriado, cuerpo mamilar, hipotálamo, tálamo, área tegmentaria ventral, núcleo raphe, *locus ceruleus*, sustancia *nigra* (Rajmohan y Mohandas, 2007).

A continuación se mencionan en la tabla 2 las principales funciones de estructuras que componen el sistema límbico.

Tabla 2. Principales funciones de estructuras que componen el Sistema Límbico

Área límbica	Función
Amígdala	Modula la atención, el estado de ánimo, memoria emocional (Haas y Canli, 2008). Expresión emocional (Ferris <i>et al.</i> , 2008). Miedo, recompensa, novedad, expectativa positiva (Kober <i>et al.</i> , 2008). Ansiedad, agresión, cognición social, elección de alimentos (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Giro parahipocampal	Memoria espacial (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Giro cingulado	Estados de ánimo (Haas y Canli, 2008). Experiencia emocional (Ferris <i>et al.</i> , 2008). Memoria, generación y regulación de emociones, resolución de conflictos emocionales, modulación del sentimiento de dolor (Kober <i>et al.</i> , 2008). Funciones autónomas: presión sanguínea, gasto cardiaco (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Hipocampo	Memoria a largo plazo (Rajmohan y Mohandas, 2007), aprendizaje (Laviolette, 2007; Haas y Canli, 2008). Experiencia emocional (Ferris <i>et al.</i> , 2008).
Corteza prefrontal	Toma de decisiones (Haas y Canli, 2008). Funciones integrativas y cognitivas (Kober <i>et al.</i> , 2008).
Corteza orbitofrontal	Valoración de los estímulos, recompensa y castigo (2008).
Núcleo accumbens	Regulación de la motivación, recompensa (Laviolette, 2007). Adicciones (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Estriado	Recompensa y castigo (Kober <i>et al.</i> , 2008). Motivación, adicciones (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Cuerpo mamilar	Memoria (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Área Tegmentaria Ventral	Regulación de la motivación y recompensa (Laviolette, 2007).
Tálamo	Procesa información emocional (Laviolette, 2007). Componentes motores y conductuales de la respuesta emocional (Ferris <i>et al.</i> , 2008).

Continúa...

Área límbica	Función
Hipotálamo	Control neuroendocrino (Guillemin y Perrin, 2008). Expresión emocional (Ferris <i>et al.</i> , 2008). Regulación del sistema nervioso autónomo. Efectos en presión sanguínea, gasto cardíaco, hambre, saciedad, conducta sexual, ritmo circadiano (Rajmohan y Mohandas, 2007).
Sustancia <i>nigra</i>	Coordinación de movimientos (Lin <i>et al.</i> , 2010).

1.5. Efectos de la nicotina en desórdenes cognitivos

La incidencia del consumo de tabaco es mayor en sujetos con problemas mentales (Glassman, 1993).

El 90% de sujetos esquizofrénicos consumen tabaco en comparación con 33% de sujetos control. El uso de tabaco en la esquizofrenia es excesivamente alto y por lo general son grandes fumadores (Schlaepfer *et al.*, 2010). De hecho, los esquizofrénicos parecen extraer más nicotina por cigarrillo que los fumadores control, posiblemente debido a la inhalación profunda (Olinck *et al.*, 1997).

Ha sido reportado que pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar fuman más y beben menos que los sujetos con depresión. No se sabe por qué el consumo de alcohol puede ser menos en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, aunque la respuesta a la medicación podría estar involucrada.

Por otro lado, dejar de fumar favorece la presencia de síndrome depresivo (Glassman, 1993) y esto ha ocasionado que el uso de antidepresivos como tratamiento para dejar de fumar se esté extendiendo (Holm y Spencer, 2000). No obstante, la terapia con antidepresivos para dejar de fumar no ha aumentado la tasa de abstinencia. La razón puede estar relacionada con la interacción de estos agentes con receptores nicotínicos. Varios, incluyendo bupropión y fluoxetina, han demostrado que son inhibidores no competitivos de los receptores nicotínicos (Fryer y Lukas, 1999). Todavía no se sabe si estos agentes aumentan el número de receptores al igual que otros ligandos del receptor nicotínico (Almeida *et al.*, 2000), ni tampoco si la continua sobrerregulación del receptor por estos agentes pueden sustituir el uso del tabaco, hay poca información al respecto.

A continuación se detalla por separado cada uno de los principales desórdenes cognitivos en los que incide la nicotina.

1.5.1. Efectos de la nicotina durante el desarrollo perinatal

Los nAChR juegan un papel crucial en el desarrollo neurológico. Por ejemplo, estudiando los efectos de la nicotina durante la gestación en ratas, se encontró una menor cantidad del contenido total de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) en el cerebro al principio y fin de la gestación. Esta disminución en el ADN refleja una reducción en el número total de células y sugiere que la nicotina inhibe o retarda el aumento del número de células durante el periodo de maduración temprana del cerebro (Slotkin *et al.*, 1987). En el periodo postnatal temprano, la nicotina gestacional induce la regulación positiva de la ornitina decarboxilasa (ODC), enzima esencial para la biosíntesis durante la replicación y diferenciación celular. El aumento de actividad de ODC es indicativo de la maduración anormal celular y se ha sugerido que la estimulación temprana de nAChR con nicotina puede desencadenar cambios aberrantes en la proliferación y diferenciación neuronal (Slotkin *et al.*, 1987).

Pese a ello, la nicotina también produce cambios en la síntesis de hormonas gonadales y suprarrenales. Las dosis bajas de nicotina prenatal (2 mg/kg / día) son suficientes para causar un aumento de corticosterona en plasma de fetos masculinos. Además, inhibe la producción de testosterona en hombres durante el periodo crítico para el desarrollo del dimorfismo sexual en cerebro (Sarasin *et al.*, 2003). La nicotina también inhibe la actividad de aromatasa en la placenta humana, lo que puede interferir con la diferenciación sexual del cerebro en el hombre. Esta interferencia con la diferenciación sexual puede tener consecuencias funcionales posteriores por ejemplo, el tratamiento con nicotina durante gestación elimina las diferencias de sexo en pruebas de preferencia por sacarina en ratas y se correlaciona con alteraciones al inicio de la pubertad en hombres (Fried *et al.*, 2001).

La exposición a nicotina durante gestación aumenta la afinidad de nAChR en cerebro de fetos y neonatos (Pentel *et al.*, 2006). Este patrón cambia durante el desarrollo postnatal en ratas, donde están sobre-regulados los sitios de unión de alta afinidad en el día postnatal (DPN) 18, específicamente en la capa 1 de la corteza somatosensorial y visual (Tizabi y Perry,

2000). En la adolescencia (DPN 35-38), se manifiesta menor expresión de los sitios de alta afinidad en sustancia nigra, área tegmental ventral, corteza prefrontal y núcleo accumbens (Chen *et al.*, 2005). También se disminuye la expresión del nAChR $\alpha 7$ en la circunvolución dentada y región CA1 en hipocampo (Tizabi y Perry, 2000). Este patrón muestra la complejidad del desarrollo del sistema colinérgico y el impacto que tiene la limitada exposición a nicotina durante el desarrollo temprano del cerebro.

Por otro lado, la nicotina también repercute sobre el sistema catecolaminérgico, el cual está constituido por dopamina, norepinefrina y epinefrina. Este sistema regula numerosas funciones neuronales integrativas como: emoción, motivación, cognición y motricidad (Nieoullon y Coquerel, 2003). Estas vías nerviosas son funcionales desde etapas tempranas del desarrollo cerebral y tienen un papel importante en la maduración neuronal y en comportamientos críticos para la supervivencia neonatal (Moriceau y Sullivan, 2005).

Estudios clínicos han demostrado que fumar durante el embarazo conduce a disfunción de catecolaminas, lo que origina déficits neuroconductuales en niños (Porath y Fried, 2005). La hiperactividad-impulsividad y la conducta de oposición están significativamente asociadas con polimorfismos del transportador de dopamina en hijos de embarazadas fumadoras (Todd *et al.*, 2003). La evidencia reciente sugiere que la exposición materna al humo de cigarro, también está asociada significativamente con vulnerabilidad a la externalización de psicopatologías en jóvenes (Gatzke-Kopp y Beauchaine, 2007).

Estudios en animales han demostrado que células catecolaminérgicas expresan nAChRs funcionales en el desarrollo temprano (Azam *et al.*, 2002). Las propiedades de los nAChR en terminales dopaminérgicas estriatales cambian con la edad, lo que sugiere que estos receptores pueden tener importantes funciones en el desarrollo del sistema catecolaminérgico (2002). Los estudios en animales han proporcionado evidencia experimental sobre alteraciones a largo plazo en vías catecolaminérgicas en sujetos expuestos a nicotina durante la gestación. Por ejemplo, los mecanismos de recompensa que son críticamente dependientes de las vías dopaminérgicas se alteran en los animales adolescentes o adultos que han estado expuestos a nicotina *in utero*.

Aunque hembras expuestas prenatalmente a nicotina se auto-administran vía oral cantidades similares de nicotina a hembras control, ingieren cantidades mayores después de un periodo de abstinencia (Levin *et al.*, 2010). La exposición prenatal a nicotina también aumenta la recompensa por cocaína en ratones machos y hembras y disminuye el impulso inicial por obtener gratificación a través del consumo de alimento o sacarosa. Por lo tanto, la modificación de los mecanismos hedónicos, como resultado de interrupciones en la transmisión dopaminérgica, puede ser la base del aumento en el consumo de drogas y obesidad en hijos adolescentes provenientes de madres fumadoras.

1.5.2. Nicotina y Esquizofrenia

Estudios epidemiológicos han demostrado que existe alto porcentaje de fumadores en la población esquizofrénica (90%) en comparación con la población general (33%) y una baja tasa de abandono del tabaquismo entre las personas con esquizofrenia (Araki *et al.*, 2002). Se ha sugerido que las altas tasas de tabaquismo se derivan de los efectos de la nicotina sobre los problemas de atención que sufren los esquizofrénicos o es utilizada como reductor de efectos colaterales por medicación antipsicótica. Por ejemplo, la nicotina reduce la acatisia (incapacidad para mantenerse quieto) y el deterioro cognitivo psicomotriz asociado al tratamiento con haloperidol. Por otro lado, los esquizofrénicos muestran déficit auditivo de respuesta evocada (P50) a estímulos repetidos y la nicotina lo normaliza (Adler *et al.*, 1992), al igual que los movimientos oculares suaves de persecución.

Curiosamente la clozapina, pero no los neurolépticos típicos antidopaminérgicos, normalizan el déficit P50 en los esquizofrénicos que muestran una respuesta terapéutica favorable a esta sustancia (1992). El hábito de fumar disminuye cuando los pacientes cambian los típicos medicamentos neurolépticos antidopaminérgicos a la clozapina (1995), y los fumadores muestran una mayor respuesta terapéutica a la clozapina que los no fumadores (McEvoy *et al.*, 1995). A partir de estas observaciones, se sugiere que la nicotina puede tener efectos terapéuticos en los pacientes con esquizofrenia.

Recientemente se examinó el efecto de la nicotina sobre la interrupción de la inhibición prepulso (PPI) de sobresalto acústico inducido por apomorfina en ratas. El haloperidol inhibe la interrupción del PPI inducida por la apomorfina. La nicotina también inhibe la interrupción de la PPI,

sin cambiar el PPI. El efecto inhibitor de la nicotina fue abolido por la administración de mecamilamina, pero no hexametonio. Además, el efecto inhibitor de la nicotina fue antagonizado por metilcaconitina, el antagonista del receptor nicotínico $\alpha 7$, pero no dihidro β eritroidina, el antagonista de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$. Estos resultados sugieren que la nicotina bloquea la interrupción del PPI inducida por apomorfina y los receptores nicotínicos $\alpha 7$ están involucrados en este fenómeno (Suemaru *et al.*, 2004). GTS-21, un agonista selectivo del receptor nicotínico $\alpha 7$, también normaliza la inhibición de la respuesta auditiva en ratones DBA / 2, una cepa que muestra a la esquizofrenia como déficit en la inhibición sensorial (Stevens *et al.*, 1998). Además, las recientes investigaciones en humanos y animales han sugerido una alteración de la expresión y función de los nAChR $\alpha 7$ que puede ser responsable del déficit auditivo característico en pacientes con esquizofrenia (Adler *et al.*, 1998).

1.5.3. Nicotina y Depresión

Estudios clínicos retrospectivos y prospectivos reportan una relación entre el fumar y la depresión mayor.

Se ha sugerido que la nicotina puede jugar un papel importante como antidepresivo (Mihailescu *et al.*, 2002; Salin-Pascual y Drucker-Colin; 1998; Salin-Pascual *et al.*, 1996; Semba *et al.*, 1998). Varios estudios epidemiológicos han mostrado la existencia de una fuerte comorbilidad entre depresión y el fumar, en efecto, el tiempo de prevalencia de depresión es directamente correlacionada con la prevalencia de dependencia a nicotina (Breslau *et al.*, 1991; Breslau *et al.*, 1998). La incidencia del consumo de cigarro es mucho mayor en pacientes con depresión o cuando los síntomas depresivos están presentes (Breslau *et al.*, 1998). Además, los fumadores con historia depresiva tienen mas problemas para dejar de fumar (Covey, 1999). Sobretudo cuando dejan de fumar frecuentemente precipita síntomas depresivos (síndrome de abstinencia) que pueden ser revertidos con la reintroducción del fumar (Stage *et al.*, 1996) o con el uso de antidepresivos.

Estudios clínicos reportan que la aplicación de parches transdermales de nicotina mejora el estado de ánimo de pacientes deprimidos no fumadores e incrementa la latencia al primer periodo del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) el cual está alterado en esta patología (Salin-Pascual *et al.*, 1995; Salin-Pascual *et al.*, 1996).

Sin embargo, es difícil evaluar las propiedades antidepresivas de la nicotina en los fumadores; debido a lo difícil que es separar el efecto antidepresivo *per se* de la reducción de la depresión que sigue a la abstinencia de nicotina. En estudios de comportamiento con roedores, la nicotina administrada crónicamente ha demostrado que tiene efectos similares a los antidepresivos. Además, los estudios de comportamiento en ratas genéticamente depresivas (línea de ratas Flinders sensibles) han marcado un efecto antidepresivo de la nicotina en el modelo de nado forzado, utilizado para estudiar agudamente sustancias antidepresivas (Tizabi *et al.*, 2000). También se comprobó que tiene efecto antidepresivo en el modelo animal de bulbectomía olfatoria, donde además se comparó su acción con la terapia de campos magnéticos transcraneales, obteniendo como resultado un mayor y sostenido efecto antidepresivo con la nicotina (Vieyra-Reyes *et al.*, 2008a).

1.5.4. Nicotina y Ansiedad

Varios estudios han informado una asociación entre los trastornos de ansiedad y el tabaquismo. Las personas con dependencia a la nicotina tienen mayores tasas de trastornos de ansiedad, y los pacientes con trastornos de pánico tienen también tasas elevadas de consumo de cigarro (Breslau y Klein, 1999).

Sin embargo, los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) tienen una baja prevalencia del hábito de fumar (Bejerot y Nylander, 2003); aunque la evidencia clínica sugiere que la nicotina reduce la ansiedad en situaciones de estrés, la administración de nicotina ha mostrado efectos ansiolíticos o ansiogénicos en algunos modelos animales. Los efectos ansiolíticos se han reportado en varias pruebas, entre ellas el laberinto en T, la cámara de espejos, el cuadro blanco/negro, el paradigma de sobresalto potenciado y la prueba de la interacción social. La acción ansiolítica de la nicotina en el laberinto en T puede ser bloqueada por el antagonista de nAChR mecamilamina pero no por hexametonio, lo que indica la participación de receptores nicotínicos centrales (Brioni *et al.*, 1993). En adición a esta benzodiazepina, el agonista inverso flumazenil también bloquea los efectos ansiolíticos inducidos por nicotina en seres humanos y en modelos animales de ansiedad. Esto sugiere que la acción ansiolítica inducida por la nicotina se produce por una mayor liberación del neurotransmisor inhibitorio GABA, que actúa en el complejo central de los receptores GABA-benzodiazepinas (Paterson y Nordberg, 2000).

Por otro lado, la administración sistémica de dosis bajas de nicotina tiene efectos ansiolíticos, mientras que dosis más altas tienen efectos ansiogénicos en pruebas de interacción social en ratas.

La administración de nicotina directamente en el hipocampo dorsal y lateral produce efectos ansiogénicos en las pruebas de interacción social, pero la administración de nicotina en el hipocampo dorsal tiene efectos ansiolíticos en el laberinto elevado (un modelo de fobia específica) en ratas (File *et al.*, 2000).

Así, el sistema colinérgico septo-hipocampal ha sido implicado en el control de la ansiedad, pero poco se sabe sobre los subtipos de nAChR específicos implicados en las acciones de la nicotina. Recientemente, Ross *et al.*, (2000) informó que el comportamiento de los ratones mutantes homocigotos (knock-out de subunidad $\alpha 4$) en la prueba de laberinto elevado presentaron aumento de los niveles basales de ansiedad. Lo que confirma el importante papel de los receptores nicotínicos en esta patología.

2. Referencias

- Adler, L.E., Hoffer, L.J., Griffith, J., Waldo, M.C. y Freedman, R. (1992). Normalization by Nicotine of Deficient Auditory Sensory Gating In the Relatives of Schizophrenics. *Biol. Psychiatry*. 32: 607-16.
- Adler, L.E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J.G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickford, P., Leonard, S. y Freedman, R. (1998). Schizophrenia, Sensory Gating, and Nicotinic Receptors. *Schizophr. Bull.* 24: 189-202.
- Almeida, L.E., Pereira, E.F., Alkondon, M., Fawcett, W.P., Randall, W.R. y Albuquerque, E.X. (2000). The Opioid Antagonist Naltrexone Inhibits Activity And Alters Expression of Alpha7 and Alpha4beta2 Nicotinic Receptors in Hippocampal Neurons: Implications for Smoking Cessation Programs. *Neuropharmacol.* 39: 2740-55.
- Araki, H., Suemaru, K. y Gomita, Y. (2002). Neuronal Nicotinic Receptor and Psychiatric Disorders: Functional and Behavioral Effects of Nicotine. *Jpn. J. Pharmacol.* 88: 133-8.
- Armitage, A.K., Dollery, C.T., George, C.F., Houseman, T.H., Lewis, P.J. y Turner, D.M. (1975). Absorption and Metabolism of Nicotine from Cigarettes. *Br. Med. J.* 4: 313-6.

- Azam, L., Winzer-Serhan, U.H., Chen, Y. y Leslie, F.M. (2002). Expression of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Mrnas within Midbrain Dopamine Neurons. *J. Comp. Neurol.* 444: 260-74.
- Bejerot, S. y Nylander, L. (2003). Low Prevalence of Smoking in Patients with Autism Spectrum Disorders. *Psychiatry Res.* 119: 177-82.
- Benowitz, N. L. (1988). Toxicity of Nicotine: Implications with Regard to Nicotine Replacement Therapy. *Prog. Clin. Biol. Res.* 261: 187-217.
- Benowitz, N. L. (1990). Clinical Pharmacology of Inhaled Drugs of Abuse: Implications in Understanding Nicotine Dependence. *NIDA Res. Monogr.* 99:12-29.
- Benowitz, N.L. (1999). The Biology of Nicotine Dependence: from the 1988 Surgeon General's Report to the Present And Into The Future. *Nicotine Tob. Res.* 1 Suppl. 2. S159-63.
- Benowitz, N.L. (2009). Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49: 57-71.
- Benowitz, N.L., Hukkanen, J. and Jacob, P. (2009). Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 29-60.
- Benowitz, N.L. y Jacob, P. (1990). Intravenous Nicotine Replacement Suppresses Nicotine Intake from Cigarette Smoking. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 254: 1000-1005.
- Benowitz, N.L. y Jacob, P. (2001). Trans-3'-Hydroxycotinine: Disposition Kinetics, Effects and Plasma Levels During Cigarette Smoking. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 51:53-9.
- Benowitz, N.L., Jacob, P., Fong, I. y Gupta, S. (1994). Nicotine Metabolic Profile in Man: Comparison of Cigarette Smoking and Transdermal Nicotine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 296-303.
- Benowitz, N.L., Jacob, P., Jones, R.T. y Rosenberg, J. (1982). Interindividual Variability in the Metabolism and Cardiovascular Effects of Nicotine in Man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 221: 368-72.
- Benowitz, N.L., Perez-Stable, E.J., Herrera, B. y Jacob, P. (2002). Slower Metabolism and Reduced Intake of Nicotine from Cigarette Smoking In Chinese-Americans. *J. Natl. Cancer Inst.* 94: 108-15.

- Breslau, N., Kilbey, M. y Andreski, P. (1991). Nicotine Dependence, Major Depression, and Anxiety in Young Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 48:1069-74.
- Breslau, N. and Klein, D.F. (1999). Smoking and Panic Attacks: An Epidemiologic Investigation. *Arch. Gen. Psychiatry*. 56:1141-7.
- Breslau, N., Peterson, E.L., Schultz, L.R., Chilcoat, H.D. y Andreski, P. (1998). Major Depression and Stages of Smoking. A Longitudinal Investigation. *Arch. Gen. Psychiatry*. 55: 161-6.
- Brioni, J.D., O'Neill, A.B., Kim, D.J. y Decker, M.W. (1993). Nicotinic Receptor Agonists Exhibit Anxiolytic-Like Effects on the Elevated Plus-Maze Test. *Eur. J. Pharmacol*. 238: 1-8.
- Covey, L.S. (1999). Tobacco Cessation among Patients with Depression. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 26: 691-706.
- Chen, H., Parker, S.L., Matta, S.G. y Sharp, B.M. (2005). Gestational Nicotine Exposure Reduces Nicotinic Cholinergic Receptor (Nchr) Expression in Dopaminergic Brain Regions of Adolescent Rats. *Eur. J. Neurosci*. 22: 380-8.
- Dempsey, D., Jacob, P. y Benowitz, N.L. (2002). Accelerated Metabolism of Nicotine and Cotinine in Pregnant Smokers. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 301:594-8.
- Dempsey, D.A. and Benowitz, N.L. (2001). Risks and Benefits of Nicotine to Aid Smoking Cessation in Pregnancy. *Drug Saf*. 24: 277-322.
- Ferris, C.F., Stolberg, T., Kulkarni, P., Murugavel, M., Blanchard, R., Blanchard, D.C., Febo, M., Brevard, M. y Simon, N. G. (2008). Imaging the Neural Circuitry and Chemical Control of Aggressive Motivation. *BMC Neurosci*. 9:111.
- File, S.E., Cheeta, S. y Kenny, P.J. (2000). Neurobiological Mechanisms by Which Nicotine Mediates Different Types of Anxiety. *Eur. J. Pharmacol*. 393: 231-6.
- Fried, P.A., James, D.S. y Watkinson, B. (2001). Growth and Pubertal Milestones During Adolescence in Offspring Prenatally Exposed to Cigarettes and Marihuana. *Neurotoxicol. Teratol*. 23: 431-6.
- Fryer, J.D. y Lukas, R.J. (1999). Antidepressants Noncompetitively Inhibit Nicotinic Acetylcholine Receptor Function. *J. Neurochem*. 72: 1117-24.

- Gatzke-Kopp, L.M. y Beauchaine, T.P. (2007). Direct and Passive Prenatal Nicotine Exposure and the Development of Externalizing Psychopathology. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 38: 255-69.
- Ghosheh, O., Dwoskin, L.P., Li, W.K. y Crooks, P.A. (1999). Residence Times and Half-Lives of Nicotine Metabolites in Rat Brain After Acute Peripheral Administration of [2'-(14)C]Nicotine. *Drug Metab. Dispos.* 27: 1448-55.
- Ghosheh, O.A., Dwoskin, L.P., Miller, D.K. y Crooks, P.A. (2001). Accumulation of Nicotine and Its Metabolites in Rat Brain After Intermittent or Continuous Peripheral Administration of [2'-(14)C]Nicotine. *Drug Metab. Dispos.* 29:645-51.
- Glassman, A.H. (1993). Cigarette Smoking: Implications for Psychiatric Illness. *Am. J. Psychiatry.* 150: 546-53.
- Gori, G.B. y Lynch, C.J. (1985). Analytical Cigarette Yields as Predictors of Smoke Bioavailability. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 5: 314-26.
- Guillemin, R. y Perrin, M.H. (2008). Neuroendocrinology: Past, Present and Future. *Ann. Endocrinol.* 69: 160.
- Haas, B.W. y Canli, T. (2008). Emotional Memory Function, Personality Structure and Psychopathology: A Neural System Approach to the Identification of Vulnerability Markers. *Brain Res. Rev.* 58: 71-84.
- Hammond, D.K., Bjercke, R.J., Langone, J.J. y Strobel, H.W. (1991). Metabolism of Nicotine by Rat Liver Cytochromes P-450. Assessment Utilizing Monoclonal Antibodies to Nicotine and Cotinine. *Drug Metab. Dispos.* 19: 804-8.
- Holm, K. J. and Spencer, C.M. (2000). Bupropion: A Review of Its Use in the Management of Smoking Cessation. *Drugs.* 59: 1007-24.
- Hukkanen, J., Jacob, P. y Benowitz, N.L. (2005). Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol. Rev.* 57: 79-115.
- Jacob, P., Shulgin, A.T., Yu, L. y Benowitz, N.L. (1992). Determination of the Nicotine Metabolite Trans-3'-Hydroxycotinine in Urine of Smokers Using Gas Chromatography with Nitrogen-Selective Detection or Selected Ion Monitoring. *J. Chromatogr.* 583: 145-54.

- Kintz, P., Henrich, A., Cirimele, V. y Ludes, B. (1998). Nicotine Monitoring In Sweat with a Sweat Patch. *J Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 705: 357-61.
- Kober, H., Barrett, L.F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K. y Wager, T.D. (2008). Functional Grouping and Cortical-Subcortical Interactions in Emotion: A Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Neuroimage.* 42: 998-1031.
- Laviolette, S. R. (2007). Dopamine Modulation of Emotional Processing In Cortical and Subcortical Neural Circuits: Evidence for a Final Common Pathway in Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 33: 971-81.
- Lee, E.M., Malson, J.L., Moolchan, E.T. y Pickworth, W.B. (2004). Quantitative Comparisons between a Nicotine Delivery Device (Eclipse) and Conventional Cigarette Smoking. *Nicotine Tob. Res.* 6:95-102.
- Levin, E.D., Hampton, D. y Rose, J.E. (2010). IV Nicotine Self-Administration in Rats Using the Consummatory Operant Licking Response. *Physiol. Behav.* 101: 755-8.
- Lin, B., Levy, S., Raval, A.P., Perez-Pinzon, M.A. y Defazio, R.A. (2010). Forebrain Ischemia Triggers Gabaergic System Degeneration in Substantia Nigra at Chronic Stages in Rats. *Cardiovasc. Psychiatry. Neurol.* 506952: 1-17.
- Lindell, G., Lunell, E. y Graffner, H. (1996). Transdermally Administered Nicotine Accumulates In Gastric Juice. *Eur J Clin Pharmacol.* 51: 315-8.
- Lunell, E., Molander, L., Ekberg, K. y Wahren, J. (2000). Site of Nicotine Absorption from a Vapour Inhaler--Comparison with Cigarette Smoking. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55: 737-41.
- Malaiyandi, V., Sellers, E.M. and Tyndale, R.F. (2005). Implications of CYP2A6 Genetic Variation for Smoking Behaviors and Nicotine Dependence. *Clin. Pharmacol. Ther.* 77: 145-58.
- Matta, S.G., Balfour, D.J., Benowitz, N.L., Boyd, R.T., Buccafusco, J.J., Caggiula, A.R., Craig, C.R., Collins, A. C., Damaj, M.I., Donny, E.C., Gardiner, P.S., Grady, S.R., Heberlein, U., Leonard, S.S., Levin, E.D., Lukas, R. J., Markou, A., Marks, M.J., Mccallum, S.E., Parameswaran, N., Perkins, K.A., Picciotto, M.R., Quik, M., Rose, J. E., Rothen-

- fluh, A., Schafer, W.R., Stolerman, I.P., Tyndale, R.F., Wehner, J.M. and Zirger, J.M. (2007). Guidelines on Nicotine Dose Selection for In Vivo Research. *Psychopharmacology*. 190: 269-319.
- Mcevoy, J., Freudenreich, O., Mcgee, M., Vanderzwaag, C., Levin, E. y Rose, J. (1995). Clozapine Decreases Smoking In Patients with Chronic Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 37: 550-2.
- Mihailescu, S., Guzman-Marin, R., Dominguez M.C. y Drucker-Colin, R. (2002). Mechanisms of Nicotine Actions on Dorsal Raphe Serotonergic Neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 452: 77-82.
- Moriceau, S. y Sullivan, R.M. (2005). Neurobiology of Infant Attachment. *Dev. Psychobiol.* 47: 230-242.
- Nieoullon, A. y Coquerel, A. (2003). Dopamine: a Key Regulator to Adapt Action, Emotion, Motivation and Cognition. *Curr. Opin. Neurol.* 16, Suppl 2: S3-9.
- Olinicy, A., Young, D.A. y Freedman, R. (1997). Increased Levels of The Nicotine Metabolite Cotinine in Schizophrenic Smokers Compared to Other Smokers. *Biol. Psychiatry*. 42: 1-5.
- Paterson, D. y Nordberg, A. (2000). Neuronal Nicotinic Receptors in the Human Brain. *Prog. Neurobiol.* 61: 75-111.
- Pentel, P.R., Dufek, M.B., Roiko, S.A., Lesage, M.G. y Keyler, D.E. (2006). Differential Effects of Passive Immunization with Nicotine-Specific Antibodies on the Acute and Chronic Distribution of Nicotine to Brain in Rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317: 660-666.
- Plowchalk, D.R., Andersen, M.E. y Debethizy, J.D. (1992). A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Nicotine Disposition in the Sprague-Dawley Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 116: 177-188.
- Porath, A. J. y Fried, P. A. (2005). Effects of Prenatal Cigarette and Marijuana Exposure on Drug Use among Offspring. *Neurotoxicol. Teratol.* 27: 267-277.
- Rajmohan, V. y Mohandas, E. (2007). The Limbic System. *Indian J. Psychiatry*. 49: 132-139.
- Rose, J.E., Behm, F.M., Westman, E.C. y Coleman, R.E. (1999). Arterial Nicotine Kinetics during Cigarette Smoking and Intravenous Nicotine Administration: Implications for Addiction. *Drug Alcohol Depend.* 56: 99-107.

- Ross, S.A., Wong, J.Y., Clifford, J.J., Kinsella, A., Massalas, J.S., Horne, M.K., Scheffer, I.E., Kola, I., Waddington, J.L., Berkovic, S.F. y Drago, J. (2000). Phenotypic Characterization of an Alpha 4 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Knock-Out Mouse. *J. Neurosci.* 20: 6431-6441.
- Rowell, P. P. y Li, M. (1997). Dose-Response Relationship for Nicotine-Induced Up-Regulation of Rat Brain Nicotinic Receptors. *J. Neurochem.* 68: 1982-1989.
- Salin-Pascual, R.J., De La Fuente, J.R., Galicia-Polo, L. y Drucker-Colin, R. (1995). Effects of Transderman Nicotine on Mood and Sleep in Nonsmoking Major Depressed Patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 121: 476-479.
- Salin-Pascual, R.J. y Drucker-Colin, R. (1998). A Novel Effect of Nicotine on Mood and Sleep in Major Depression. *Neuroreport*. 9: 57-60.
- Salin-Pascual, R.J., Rosas, M., Jimenez-Genchi, A., Rivera-Meza, B.L. y Delgado-Parra, V. (1996). Antidepressant Effect of Transdermal Nicotine Patches in Nonsmoking Patients with Major Depression. *J. Clin. Psychiatry*. 57: 387-389.
- Sarasin, A., Schlumpf, M., Muller, M., Fleischmann, I., Lauber, M.E. y Lichtensteiger, W. (2003). Adrenal-Mediated Rather than Direct Effects of Nicotine as a Basis of Altered Sex Steroid Synthesis in Fetal and Neonatal Rat. *Reprod. Toxicol.* 17: 153-162.
- Satarug, S., Lang, M.A., Yongvanit, P., Sithithaworn, P., Mairiang, E., Mairiang, P., Pelkonen, P., Bartsch, H. y Haswell-Elkins, M.R. (1996). Induction of Cytochrome P450 2A6 Expression in Humans by the Carcinogenic Parasite Infection, Opisthorchiasis Viverrini. *Cancer Epidemiol. Biomarkers.* 5: 795-800.
- Schlaepfer, T. E., George, M. S. y Mayberg, H. (2010). WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *World J. Biol. Psychiatry*. 11: 2-18.
- Seaton, M.J., Kyrematen, G.A. y Vesell, E.S. (1993). Rates of Excretion of Cotinine, Nicotine Glucuronide, and 3-Hydroxycotinine Glucuronide in Rat Bile. *Drug Metab. Dispo.* 21: 927-932.
- Semba, J., Matakai, C., Yamada, S., Nankai, M. y Toru, M. (1998). Antidepressantlike Effects of Chronic Nicotine on Learned Helplessness Paradigm in Rats. *Biol. Psychiatry*. 43: 389-391.

- Slotkin, T.A., Orband-Miller, L., Queen, K.L., Whitmore, W.L. y Seidler, F.J. (1987). Effects of Prenatal Nicotine Exposure on Biochemical Development of Rat Brain Regions: Maternal Drug Infusions via Osmotic Minipumps. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240: 602-611.
- Stage, K.B., Glassman, A.H. y Covey, L.S. (1996). Depression after Smoking Cessation: Case Reports. *J. Clin. Psychiatry.* 57: 467-469.
- Stevens, K.E., Kem, W.R., Mahnir, V.M. y Freedman, R. (1998). Selective Alpha7-Nicotinic Agonists Normalize Inhibition of Auditory Response in DBA Mice. *Psychopharmacology Berl.* 136: 320-327.
- Suemaru, K., Yasuda, K., Umeda, K., Araki, H., Shibata, K., Choshi, T., Hibi-no, S. y Gomita, Y. (2004). Nicotine Blocks Apomorphine-Induced Disruption of Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle in Rats: Possible Involvement of Central Nicotinic Alpha7 Receptors. *Br. J. Pharmacol.* 142: 843-850.
- Swan, G.E., Benowitz, N.L., Lessov, C.N., Jacob, P., Tyndale, R.F. y Wilhelmsen, K. (2005). Nicotine Metabolism: The Impact of CYP2A6 on Estimates of Additive Genetic Influence. *Pharmacogenet Genomics.* 15: 115-125.
- Takahashi, H., Takada, Y., Nagai, N., Urano, T. y Takada, A. (2000). Previous Exposure to Footshock Stress Attenuates Nicotine-Induced Serotonin Release in Rat Striatum During the Subsequent Stress. *Brain Res. Bull.* 52: 285-290.
- Tizabi, Y. y Perry, D.C. (2000). Prenatal Nicotine Exposure is Associated with an Increase in [125I]Epibatidine Binding in Discrete Cortical Regions in Rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67: 319-323.
- Tizabi, Y., Rezvani, A.H., Russell, L.T., Tyler, K.Y. y Overstreet, D.H. (2000). Depressive Characteristics of FSL Rats: Involvement of Central Nicotinic Receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 66: 73-77.
- Todd, R.D., Lobos, E.A., Sun, L.W. y Neuman, R.J. (2003). Mutational Analysis of the Nicotinic Acetylcholine Receptor Alpha 4 Subunit Gene in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Evidence for Association of an Intronic Polymorphism with Attention Problems. *Mol. Psychiatry.* 8: 103-108.
- Urakawa, N., Nagata, T., Kudo, K., Kimura, K. e Imamura, T. (1994). Simultaneous Determination of Nicotine and Cotinine in Various Human Tissues Using Capillary Gas Chromatography/Mass Spectrometry. *Int. J. Legal Med.* 106: 232-236.

- Vieyra-Reyes, P., Mineur, Y. S., Picciotto, M. R., Tunez, I., Vidaltamayo, R. y Drucker-Colin, R. (2008a). Antidepressant-Like Effects of Nicotine and Transcranial Magnetic Stimulation in the Olfactory Bulbectomy Rat Model of Depression. *Brain Res. Bull.* 77: 13-8.
- Vieyra-Reyes, P., Picciotto, M.R. y Mineur, Y.S. (2008b). Voluntary oral nicotine intake in mice down-regulates GluR2 but does not modulate depression-like behaviors. *Neurosci. Lett.* 434: 18-22.
- Vieyra-Reyes, P., Venebra-Munoz, A., Rivas-Santiago, B. y Garcia-Garcia, F. (2009). Nicotine as an Antidepressant and Regulator of Sleep in Subjects with Depression. *Rev. Neurol.* 49: 661-667.